

Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Hyperthermiewirkung in Kombination mit
Radiotherapie an Kaninchenlungen

von
Helmut Voit
aus
Hof/Saale

Diss. Erlangen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. R. Sauer

**Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Hyperthermiewirkung in Kombination mit
Radiotherapie an Kaninchenlungen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Helmut Voit
aus
Hof/Saale

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Herbst
Korreferent: Prof. Dr. R. Sauer
Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1-7
1. Hyperthermiemethoden	1-2
1.1. Ganzkörperhyperthermie	1
1.2. Lokale Hyperthermie	2
1.2.1. Hypertherme Extremitätenperfusion	2
1.2.2. Strahlenfeldmethode	2
1.2.3. Spulenfeldmethode	2
1.2.4. Kondensatorfeldmethode	2
2. Wirkungsweise der Hyperthermie	3-6
2.1. Wirkung auf Zellen	3-4
2.2. Wirkung auf hypoxische Zellen	4
2.3. Wirkung auf das Gefäßsystem	4-5
2.4. Wirkung auf den Stoffwechsel	5
2.5. Fraktionierung	5
2.6. Sequenz von Hyperthermie und Radiotherapie	5-6
3. Wirkung der Radiotherapie am Lungengewebe	6
4. Aufgabenstellung des tierexperimentellen Projekts	6-7
B. <u>Material und Methode</u>	8-14
1. Material	8
2. Methode	8-14
2.1. Tierlagerung für Diagnostik und Therapie	8-9
2.2. Randomisation	10
2.3. Diagnostik vor Therapiebeginn und im Therapieverlauf	10-11
2.4. Therapie	11-14
2.4.1. Bestrahlungstechnik	11-12
2.4.2. Hyperthermiertechnik	12-14

	Seite
C. <u>Auswertung und Ergebnisse</u>	15-62
1. Auswertungskriterien	15-17
1.1. Gewichtskontrollen	15
1.2. Röntgenaufnahmen des Thorax	15
1.3. Computertomographie des Thorax	15
1.4. Lungen-Perfusionsszintigraphie	15-17
2. Auswertung	17-26
2.1. Hyperthermie	17-18
2.2. Gewicht	18-19
2.3. Röntgen-Thoraxaufnahmen	19
2.4. Computertomographie	19-22
2.5. Lungen-Perfusionsszintigraphie	23-26
3. Ergebnisse	27-62
3.1. Gewichtskontrollen	27-33
3.2. Röntgenaufnahmen des Thorax	34
3.3. Computertomographie des Thorax	34-47
3.4. Lungen-Perfusionsszintigraphie	48-59
3.5. Nachweis der Strahlenwirkung	60-62
D. <u>Diskussion</u>	63-66
1. Gewichtskontrollen	63-64
2. Röntgenaufnahmen des Thorax	64
3. Computertomographie des Thorax	64-65
4. Lungen-Perfusionsszintigraphie	65-66
E. <u>Zusammenfassung</u>	67-69
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	70-77
G. <u>Danksagung</u>	78-79
H. <u>Lebenslauf</u>	80

Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Hyperthermiewirkung in Kombination mit
Radiotherapie an Kaninchenlungen

A. Einleitung

In den letzten Jahren findet neben dem chirurgischen Vorgehen, der Radiotherapie und der Chemotherapie die Hyperthermie in der Onkologie zunehmend Eingang in die klinische Praxis. Der Einsatz der Hyperthermie erfolgt vorwiegend in Kombination mit der Radiotherapie und hat einen synergistischen Effekt. Bei der Hyperthermieranwendung sind im wesentlichen die Ganzkörper- und die lokale Hyperthermie zu unterscheiden.

1. Hyperthermiemethoden

1.1. Ganzkörperhyperthermie

Die Ganzkörperhyperthermie (z.B. im Wasserbad oder "Pommeschen Kabinett") führt in allen Körperregionen zu einer weitgehend homogenen Wärmeverteilung. Die Anhebung der Körperkerntemperatur auf Werte zwischen 41,5 und 42,0 °C bedingt erhebliche Kreislaufbelastungen für den Patienten bei Therapiezeiten von ein bis vier Stunden je Wärmeanwendung. Hoher personeller und technischer Aufwand sowie die Unannehmlichkeiten für den Patienten stehen einer weiten Verbreitung dieser Methode entgegen.

1.2. Lokale Hyperthermie

Je nach Anwendungsform und verwendeter Hochfrequenz werden folgende Hyperthermietechniken unterschieden:

1.2.1. Hypertherme Extremitätenperfusion

Bei der Behandlung von Extremitätentumoren wird die betroffene Extremität über einen extrakorporalen Kreislauf perfundiert. Dem Perfusat werden teilweise Chemotherapeutika zugefügt. Die Temperatur des Perfusats liegt bei 43 °C. Die Methode hat ihren festen Platz bei der Therapie von Extremitätenmelanomen und zum Teil auch bei Extremitätensarkomen (5,59,66).

1.2.2. Strahlenfeldmethode

Die Hyperthermie erfolgt bei dieser Methode mit einem Strahler, der direkt auf das zu erwärmende Areal gerichtet wird. Die Eindringtiefe der Wärme ist abhängig von der verwendeten Frequenz. Sie liegt im Mikrowellenbereich. Bei einer Frequenz von 2450 MHz beträgt die Gewebehalbwertsschicht im Muskel 1,0-1,2 cm und bei 433 MHz 2,5-3,0 cm. Die Wärmeverteilung wird stark durch Gewebsinhomogenitäten beeinflusst.

1.2.3. Spulenfeldmethode

Bei der Spulenfeldmethode erfolgt die Erwärmung der Gewebe durch sekundäre Wirbelströme des Magnetfeldes einer Spule. Durch eine ringförmige Anordnung der Spule um den Patienten herum ist es nach Storm et al. (61) möglich, auch eine Tieferwärmung in der Körpermitte zu erzielen.

1.2.4. Kondensatorfeldmethode

Die Kondensatorfeldmethode arbeitet nach dem Prinzip eines Plattenkondensators. Zwei Elektroden werden opponierend am Körper angelegt, der dann das Dielektrikum im elektrischen Feld darstellt. Die Energieabsorption erfolgt nach Ohm'scher Gesetzmäßigkeit.

2. Wirkungsweise der Hyperthermie

2.1. Wirkung auf Zellen

Bei der Kombinationstherapie von Hyperthermie und Radiotherapie sind zwei wesentliche Wirkungsmechanismen zu unterscheiden:

1. der strahlensensibilisierende Effekt der Hyperthermie, der schon bei niedrigen Temperaturerhöhungen auf 40-41,5 °C auftritt, und
2. die zytotoxische Wirkung der Hyperthermie bei Temperaturen über 43 °C.

Verschiedene Autoren wiesen an transplantierten Tumoren (z.B. C3H mouse mammary carcinoma) nach, daß die Hyperthermie den Effekt der Radiotherapie verstärkt (1,8,9,34,44,62, 63,65,70). Diese strahlensensibilisierende Wirkung bei der Kombination von Hyperthermie und ionisierenden Strahlen betrifft sowohl Tumor- als auch Normalgewebe. Als wichtigste Mechanismen der Hyperthermiewirkung in Kombination mit der Radiotherapie gelten (9,32,64):

- a) Hemmung von Repairvorgängen an subletalen Strahlenschäden
- b) Komplettierung von subletalen Strahlenschäden durch die Hyperthermie
- c) Wirkung der Hyperthermie auf Zellen in relativ strahlenresistenten Zellzyklusphasen (S-Phase)
- d) Empfindlichkeit hypoxischer Zellen gegenüber Hyperthermie

Nach einer Wärmebehandlung im toxischen Bereich werden histopathologisch folgende Reaktionsabläufe beobachtet:

1. Mäßige Ödembildung und Gewebseinblutungen.
Das Zytoplasma schrumpft und wird azidophil unter Verwaschung der Zellgrenzen.
2. Die Zellkerne werden kleiner und zeigen ausge-dehnte Pyknosen.
3. Die mitotische Aktivität der Zellen ist nach der Hyperthermie gehemmt und Zellen, die sich gerade in der Teilung befanden, unterliegen dem Mitosetod (43,45,45,48).

Des weiteren zeigen Untersuchungen der Ultrastruktur (40, 48), daß diese initiale Tumorzellreaktion primär mit morphologischen Veränderungen im Zytoplasma einhergeht. Dabei spielen die zytoplasmatischen Lysosomen für den Hyperthermieeffekt eine wichtige Rolle (36,40,46,67,69). Neben der Schädigung der Lysosomenmembran kommt es zum Anstieg der lysosomalen Enzymaktivität. Im weiteren Ablauf eines Hitzeschadens werden die nekrotischen Zellen von Makrophagen abgebaut und durch Granulationsgewebe ersetzt.

Der Einfluß von Gewebs-pH, Hypoxie, Zelldichte und Durchblutung auf den Effekt der Hyperthermie wurde bereits 1977 von Overgaard beschrieben (41,45).

In Tumoren, die mit niedrigen Temperaturen (43 °C) behandelt wurden, liefen zwar dieselben Initialreaktionen ab, jedoch konnte von einigen Untersuchern innerhalb weniger Tage ein erneutes Tumorwachstum (C3H mouse mammary carcinoma) beobachtet werden (7,42,43,46,48). Selawry et al. (57) sahen in hyperthermierten Gewebeskulturen bei nur geringer Temperaturerhöhung sogar ein beschleunigtes Tumorwachstum.

2.2. Wirkung auf hypoxische Zellen

Hypoxische Tumorzellen reagieren sensibel auf Hyperthermie (42). Aus diesem Grunde wurden von Ardenne zusätzlich Glukoseinfusionen gegeben, um den pH von Tumoren abzusenken und danach die Hyperthermie einzusetzen (69). Hypoxische Zellen sind dagegen wenig strahlensensibel, so daß die Hyperthermie hier eine sinnvolle Ergänzung zur Radiotherapie darstellt.

2.3. Wirkung auf das Gefäßsystem

Gesundes Gewebe reagiert auf Überwärmung mit Hyperämie, das heißt Weitstellung von Gefäßen sowohl im venösen als auch im arteriellen Gefäßsystem. Im Tumorgewebe unterliegt das Neovaskulat keiner nervalen Steuerung, was bei erhöhter Wärmezufuhr von außen und gestörtem Wärmeabfluß im Tumor zur Temperaturerhöhung im Tumor führt. In den Tumorrandbezirken, wo eine Verflechtung mit dem gesunden Gewebe besteht, wird diese Energieanreicherung wegen der dort normalen Gefäßversorgung verhindert. In diesem Bereich ist jedoch die Radio-

therapie besonders effektiv, da die Zellen im Tumorrandbezirk noch gut oxygeniert sind.

2.4. Wirkung auf den Stoffwechsel

Der Stoffwechsel bedarf unter Überwärmungsbedingungen einer vermehrten Zufuhr von Sauerstoff und Energie. Unter Hyperthermie werden häufig Stoffwechselumstellungen mit einer verminderten Proteinsynthese, vermehrtem Eiweißkatabolismus, Hyperglykämie, respiratorischer Alkalose und Hyperkaliämie beobachtet (53). Diese Stoffwechselreaktionen ähneln jenen, die man bei Alarmreaktion nach Streßeinwirkung findet.

2.5. Fraktionierung

Sinn einer Fraktionierung ist es, durch Wiederholung der Therapie den toxischen Effekt am Tumor zu erhöhen und dem gesunden Gewebe die Möglichkeit zu geben, sich vom Strahlen- oder Hyperthermieeffekt zu erholen. Bei der Fraktionierung der Gesamthyperthermiezeit auf mehrere einzelne Dosen muß die Gesamthyperthermiezeit etwas verlängert werden, um an einem Tumor den gleichen Effekt zu erzielen wie bei einzeittiger Hyperthermie. (43,62). Diese in vivo-Beobachtung steht im Gegensatz zu den meisten in vitro-Untersuchungen, welche aufzeigen, daß die Repairvorgänge des Hitzeschadens innerhalb von Stunden ablaufen (9,27,51). Bei diesen in vivo-Daten blieb das Phänomen der Thermotoleranz unberücksichtigt (20). Thermotoleranz besagt, daß Zellen gegenüber wiederholten Wärmebehandlungen an Widerstandsfähigkeit zunehmen, besonders wenn das Intervall zwischen den Wärmeapplikationen nur wenige Stunden beträgt. Dabei ist für den klinischen Einsatz der Hyperthermie unklar, wieviele Fraktionen pro Woche und welche Zeitintervalle das günstigste Therapieresultat bewirken.

2.6. Sequenz von Hyperthermie und Radiotherapie

Untersuchungen an Zellkulturen zeigen, daß eine simultane bzw. nahezu simultane Anwendung von Überwärmung und Bestrahlung die größte Zellschädigung sowohl am gesunden als auch am Tumorgewebe verursacht. Der durch Radiosensibilisierung

erzielte Effekt wird innerhalb von 3-6 Stunden fast vollkommen aufgehoben (9,27,28,33,49,51,52). Ähnliche Beobachtungen wurden in vivo an normalen Geweben und Tumoren gemacht (1,15,60). Mit zunehmendem Zeitintervall zwischen den beiden Behandlungsmethoden scheint dieser Verstärkungseffekt zu schwinden und ist bei den meisten Untersuchern nach 6-48 Stunden nicht mehr nachweisbar (31,50,65). Mehrere Autoren haben dagegen keinen Unterschied in der Wirksamkeit gefunden, wenn die Hyperthermie kurz vor oder nach der Bestrahlung in vivo appliziert wurde (1,7,47,60).

3. Wirkung der Radiotherapie am Lungengewebe

Die Radiotherapie von Lungentumoren ist durch die Toleranz des normalen Lungengewebes als limitierenden Faktor begrenzt. Mit steigender Dosis treten aktinische Veränderungen am Lungenparenchym auf.

Die Strahlenpneumonitis beginnt mit einem Ödem der Schleimhaut und einem folgenden alveolären Exsudat. Daraus resultiert die klinische Symptomatik der Ventilationsstörung. Diese Entzündungsreaktionen bilden sich entweder zurück oder es entwickelt sich mit zunehmender Parenchymschädigung eine Lungenfibrose. Ziel einer notwendigen Radiotherapie im Thoraxbereich ist es, Nebenwirkungen zu vermeiden oder möglichst gering zu halten.

4. Aufgabenstellung des tierexperimentellen Projekts

In der Strahlentherapeutischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg wurde bei der Therapie von Zylindrommetastasen in beiden Lungen folgende Beobachtung gemacht (22):

Bei der Behandlung doppelseitiger Lungenfiliae wenig strahlensensibler Zylindrome wurde auf der einen Lungen Seite nur bestrahlt und auf der Gegenseite die Hyperthermie als Radiosensitizer zusätzlich eingesetzt. Auf beiden Seiten wurde unter gleichen Fraktionierungsbedingungen (5x2 Gray/Woche) bis zu einer Herddosis von 55 Gy bestrahlt. Drei Monate nach Therapieabschluß hatte sich röntgenologisch auf der nur bestrahlten Seite eine Lungenfibrose entwickelt, während dies auf der Gegenseite (zusätzliche Hyperthermie) nicht der

Fall war.

Daraus ergab sich folgende Arbeitshypothese:

Moderate Temperaturerhöhungen im gesunden Lungengewebe scheinen einen Schutzeffekt gegen radiogene Spätschäden zu bedingen!

Um diese Aussage klinisch zu untermauern, wäre es notwendig gewesen, eine große Anzahl von Patienten mit doppelseitigen Lungentumoren zu behandeln. Dies ist einerseits ethisch nicht zu vertreten und andererseits gibt es nur wenige Patienten mit doppelseitigen Lungentumoren oder -metastasen, die für solch eine Therapie geeignet sind. Um dennoch die aufgestellte Arbeitshypothese überprüfen zu können, wurde auf das Tierexperiment ausgewichen.

B. Material und Methode

1. Material

In Anlehnung an das klinische Therapiekonzept bei doppelseitigen Lungentumoren in der Strahlentherapeutischen Klinik in Erlangen wurde eine tierexperimentelle Studie prospektiv geplant und in der Zeit von August 1980 bis Oktober 1981 ausgeführt. Die Versuche erfolgten an insgesamt 93 Kaninchen. Die Tiere stammten aus einer einzigen Tierzucht. Es handelte sich um weiße Neuseeländer-Kaninchen beiderlei Geschlechts.

2. Methode

2.1. Tierlagerung für Diagnostik und Therapie

Von Hermann et al. (23) wurde das unten abgebildete Gerät zur Kaninchenlagerung beschrieben. Diese Halterung fand in abgeänderter Form Verwendung zur Lagerung der Tiere für Diagnostik und Therapie in dieser Studie (Abb. 1).



Abb. 1: Vorrichtung zur Kaninchenlagerung: Auf einer Grundplatte wurden zwei Seitenteile befestigt, in die ein Plastikhalbrohr zur Lagerung der Tiere eingearbeitet war. Die Aussparung am einen Ende des Halbrohrs ermöglichte das Anlegen der dorsalen Hyperthermielektrode.

Auf einer 45x38 cm großen hölzernen Grundplatte wurden zwei 14 cm hohe Seitenteile angebracht. Ein in Längsrichtung aufgetrenntes Plastikrohr (50 cm lang, $\varnothing$ 12 cm) wurde in die Seitenteile des Holzträgers eingelassen. Die Fixierung der Kaninchen im Plastikrohr erfolgte in Rückenlage und die Pfoten wurden mit Gummibändern elastisch gespreizt (Abb. 2). Um die Hyperthermie in dieser Lagerung durchführen zu können, war im Kunststoffrohr entsprechend der Größe der Hochfrequenzelektroden ein Ausschnitt in Höhe der Lungen vorhanden (8x8 cm). Die ganze Lagerungsvorrichtung war in Größe und Leergewicht so konzipiert, daß sie leicht transportierbar und zusammen mit dem fixierten Kaninchen z.B. vom Bestrahlungsgerät zum Hyperthermieraum leicht getragen werden konnte.

Für diese Fixation der Kaninchen in Rückenlage (Demutshaltung) war keine Narkose notwendig, auch nicht während der Untersuchungen, der Bestrahlung und des 30 Minuten dauernden Hyperthermievorganges. Die Tiere verhielten sich in dieser Position ruhig. Nur selten kam es zu kurz anhaltenden Zuckbewegungen.

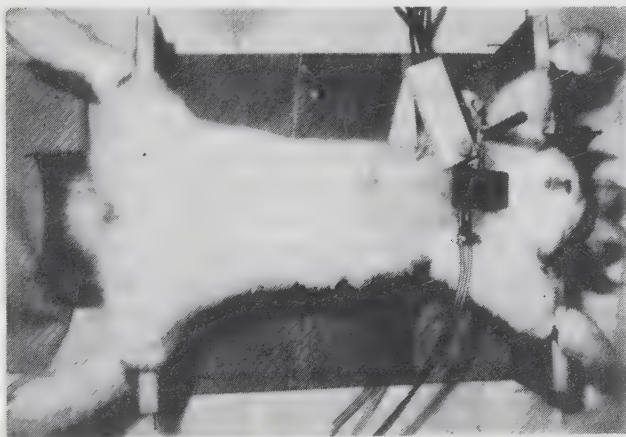
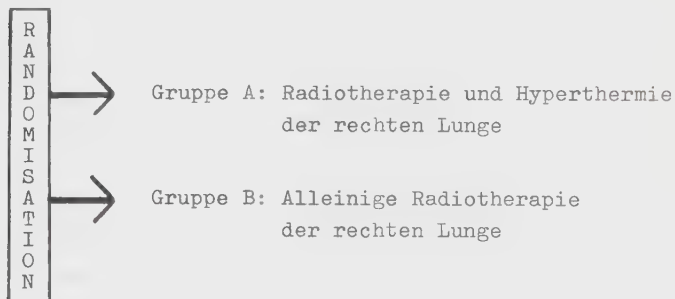


Abb. 2: In der Halterung gelagertes und fixiertes Tier mit angelegten Hyperthermieelektroden.

2.2. Randomisation

Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere randomisiert und den Kaninchen Nummern zur Identifikation in die Ohren tätowiert (z.B. 11898). Die Randomisation erfolgte am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. Horbach) durch Herrn Dr. Prestele. Es wurden zwei Therapiegruppen gebildet:



Die Tiere der Gruppe A und B wurden fünfmal pro Woche (Montag bis Freitag) bestrahlt, und die Tiere der Gruppe A zusätzlich dreimal pro Woche (Montag, Mittwoch und Freitag) hyperthermiert.

Ein Therapiezyklus erstreckte sich über sechs Wochen bei einer Gesamtstrahlendosis von 60 Gy. Aus platz- und arbeitstechnischen Gründen konnten jeweils nur bis zu 15 Tiere in einem Therapiezyklus aufgenommen werden.

Drei Monate nach Therapieabschluß wurden die Kaninchen getötet und die Lungen zur histologischen Auswertung entnommen und in 10%igem Formalin fixiert. Dieser Zeitraum von drei Monaten wurde gewählt, da aus tierexperimentellen Untersuchungen bekannt ist, daß Strahlenreaktionen der Lunge 2-3 Monate nach erfolgter Therapie weitgehend abgeschlossen sind (12,13,24,35).

2.3. Diagnostik vor Therapiebeginn und im Therapieverlauf

Die Auswertung der Therapieergebnisse bezog sich nicht nur auf die histologischen Veränderungen in der Lunge sondern

auch auf klinische und diagnostische Befunde.

Vor Therapiebeginn und in definierten Zeitabständen wurden zur Befunddokumentation Gewichtskontrollen, Röntgenaufnahmen der Lungen, Lungenperfusionsszintigramme und Computertomogramme des Thorax durchgeführt.

Als empfindlichste Nachweismethode für strahlenbedingte Lungenveränderungen (23) wurde die Perfusionsszintigraphie ab der dritten Therapiewoche wöchentlich vorgenommen. Der Zeitpunkt für die einzelnen Untersuchungen ist aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Woche	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	18.
Gewicht	X		X		X		X	X
Rö-Th.	X						X	X
CT	X						X	X
Szinti	X			X	X	X	X	X

Tabelle 1: Terminplan der Diagnostik

2.4. Therapie

2.4.1. Bestrahlungstechnik

Sowohl die Radio- als auch die Hyperthermietherapie schloß nur den rechten Lungenflügel ein. Von der Behandlung beider Lungenflügel eines Tieres mit unterschiedlichen Therapiemodalitäten wurde abgesehen, da diese Behandlung für die Tiere zu belastend gewesen wäre und zu hohen Ausfällen infolge Nebenwirkungen geführt hätte. Auch wäre dieses Vorgehen kaum mit der Therapie am Menschen vergleichbar gewesen.

Die Bestrahlungen erfolgten mit einem Linearbeschleuniger (Mevatron 67/Siemens). Wie erwähnt wurden die Tiere für die Bestrahlung auf dem Rücken in einer speziellen Halterung gelagert. Im Bereich der Bestrahlungs- und Hyperthermiefelder wurde das Fell geschoren, um einerseits einen direkten Kontakt der Elektroden mit der Haut zu haben und zum anderen immer das gleiche Bestrahlungsfeld am Beschleuniger ein-

stellen zu können. Die Hautfeldgröße betrug 3x6cm bei einem Fokus-Haut-Abstand von 100cm. Der kaudale Feldrand lag in Höhe des Processus xiphoideus sterni und der mediale über der Sternummitte.

Allen Versuchstieren im Kollektiv A und B wurde wöchentlich entsprechend klinischer Fraktionierung 5x2 Gy appliziert. Die Dauer der Behandlung erstreckte sich über sechs Wochen, so daß jede rechte Lunge nach Therapieabschluß mit 60 Gy bestrahlt war.

2.4.2. Hyperthermietechnik

Zur Durchführung der lokalen Hyperthermie standen Hochfrequenzgeräte der Firma Critical Systems Inc., Palo Alto, California, zur Verfügung. Diese Hochfrequenzmaschinen arbeiteten im Kurzwellenbereich mit einer Frequenz von 13,56 MHz (22,12m Wellenlänge). Dieser Wellenlängenbereich hat nach Krause et al. (30) und Johnson et al. (25) gegenüber Mikrowellen eine größere Eindringtiefe.

Die Hochfrequenzgeneratoren arbeiten nach dem Prinzip der Kondensatorfeldmethode. Die Gerätetechnik ist bei Dickson im einzelnen beschrieben (10). Das Gewebe wird Bestandteil des Leistungsstromkreises und wird infolge der Reibung der Elektronen durch den Wechselstrom erhitzt. Die Elektroden werden opponierend an dem zu erwärmenden Gewebe bzw. Körperteil angelegt.

In unseren tierexperimentellen Untersuchungen wurden 3,5x 6,0cm große Kupferelektroden verwandt. Sie wurden ventral und dorsal am rechten Hemithorax der Kaninchen im Bereich des geschorenen Fells plziert. Zwischen Haut und Elektroden wurde zur Verbesserung der Leitfähigkeit ein EKG-Kontaktgel eingebracht. Die Entfernung der Haare im Hyperthermiefeld war von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, daß die Penetrationstiefe der Hochfrequenz und die Temperaturverteilung im Gewebe während der Hyperthermie nicht nur von der Frequenz und der Geometrie der Elektroden sondern auch vom direkten Kontakt und der Auflagefläche zwischen Elektroden und Objekt abhängt (39,55,56).

Die flachen Kupferelektroden waren mit einer internen Was-

serkühlung ausgestattet, um die bekannten Temperaturspitzen an der Körperoberfläche abzubauen (22). Die Kühlung erfolgte durch ein Kühlaggregat (HAAKE F) oder direkt durch Anschluß an die Wasserleitung. Die Kühltemperatur des Wassers betrug 15°C beim Kühlaggregat und schwankte bei der Wasserleitung zwischen 14 und 15°C .

Aufgrund dieses Kühlsystems war es möglich, die Hyperthermie für 30 Minuten und länger am Kaninchen ohne Komplikationen an der Haut und dem darunter gelegenen Gewebe durchzuführen. Die Hauttemperatur wurde über Temperatursonden, die unter den Elektroden lagen, regelmäßig kontrolliert. Durch diese Temperaturkontrollen wurden Temperaturüberhöhungen und daraus resultierende Hautverbrennungen und nachfolgende Ulzerationen vermieden. Abb. 3 zeigt die angelegte ventrale Hyperthermieelektrode mit den Anschlüssen für die Wasserkühlung (rechts im Bild).

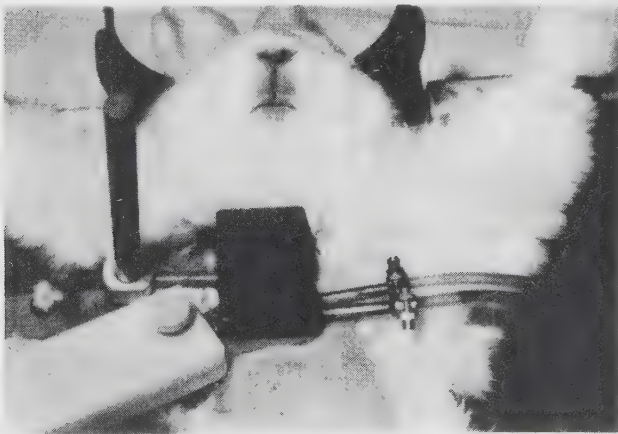


Abb. 3: Zur Hyperthermie gelagertes Kaninchen mit ventral angelagerter Elektrode und den Kühlsystemanschlüssen.

Die Hyperthermie erfolgte dreimal pro Woche (montags, mittwochs, freitags). Während des Hyperthermievorganges wurde die Geräteleistung unter ständiger Kontrolle von Spannung und Stromstärke alle fünf Minuten erhöht und die Hauttem-

peratur registriert. Die Leistung in Watt ergab sich aus dem Produkt von Spannung (Volt) und Stromstärke (Ampère). Begonnen wurde mit einer Leistung von 15-20 Watt und diese kontinuierlich bis zur Toleranzgrenze der Tiere gesteigert. Die individuelle Toleranzgrenze lag zwischen 25 und 35 Watt. Die Hyperthermiedauer betrug jeweils 30 Minuten. Unterbrechungen der Hyperthermie durch Bewegungsunruhe der Tiere wurden durch eine Verlängerung der Hyperthermiedauer um die jeweilige Dauer der Unterbrechung kompensiert.

Direkte Temperaturmessungen während des Hyperthermievorganges waren nicht möglich, da es bis heute keine nicht-invasive Temperaturmessmethode gibt.

Um den Temperaturanstieg in vivo abschätzen zu können, wurden Temperaturmessungen an getöteten Kaninchen durchgeführt. Hierbei ergaben sich stärkere Temperaturerhöhungen in der Lungenperipherie gegenüber dem Mediastinum. Diese Messungen decken sich mit jenen von Sirch, die an Leichen durchgeführt wurden (58). Kalkuliert man aufgrund dieser Messungen den Energiebedarf, der höher als der Wärmetransport liegen soll, so ergibt sich ein Wert, der etwa dem Dreifachen des Energieabtransportes entspricht (71). Diese Bedingungen waren durch die beschriebene Versuchsanordnung, die Dauer der Hyperthermie und die zugefügte Energie gegeben.

Die Hyperthermie erfolgte unmittelbar im Anschluß an die Radiatio der rechten Lunge, so wie es bei der klinischen Anwendung üblich ist. Wir taten dies auch in Anlehnung an Alfieri und Overgaard, die die Ansicht vertreten, daß der kombinierte Einsatz von Bestrahlung und Hyperthermie dann am effektivsten ist, wenn beide Behandlungen sich unmittelbar aneinander anschließen oder simultan erfolgen (1,42,44).

C. Auswertung und Ergebnisse

1. Auswertungskriterien

1.1. Gewichtskontrollen

Regelmäßige Gewichtskontrollen der Kaninchen wurden als Hinweis auf das Allgemeinbefinden der Tiere vorgenommen. Sie erfolgten vor Therapiebeginn, bei 20 Gy (2 Wochen), 40 Gy (4 Wochen), 60 Gy (6 Wochen, Therapieende) und drei Monate nach Abschluß der Bestrahlung mit einer elektrischen Waage der Firma Seca.

1.2. Röntgenaufnahmen des Thorax

Vor Beginn der Bestrahlung, am Ende der Bestrahlung bei 60 Gy und drei Monate später erhielten die Kaninchen eine Röntgenaufnahme des Thorax im anterior-posterioren Strahlengang. Die Aufnahmen wurden mit einer Spannung von 35 kV, in Ausnahmefällen 45 kV, und mit 45 mAs geschossen. Auch für diese Untersuchung wurden die Tiere auf dem Untersuchungsbrett auf dem Rücken gelagert.

1.3. Computertomographie des Thorax

Die Computertomographie (Somatom 2N/Siemens) der Thoraxorgane der Versuchstiere erfolgte vor Beginn, bei Abschluß der Therapie und drei Monate nach Therapieabschluß. Je Versuchstier und Untersuchung wurden vier bis maximal sechs Schichtaufnahmen des Thorax angefertigt und auf Floppy-Disks abgespeichert. Die Schichtdicke der Aufnahmen betrug 8mm und die Meßzeit 12 Sekunden bei einer Röhrenspannung von 125 kV. Die Schichtung wurde am Processus xiphoideus sterni begonnen und nach kranial fortgesetzt (Abb. 4).

1.4. Lungen-Perfusionsszintigraphie

Die Aufnahmen erfolgten in anteriorer Position nach Injektion von 0,5 mCi ^{99m}Tc -MAA markierten Humanalbumin-Mikrosphären ($\varnothing 1-3,5 \times 10^{-5} \text{m}$) in eine Ohrvene. Die Dauer einer Aufnahme betrug eine Minute. Die Untersuchungen wurden an der Großfeldkamera "ohio nuclear areascan" mit einem hoch-

auflösenden Parallellochkollimator durchgeführt (Abb. 5). Die Speicherung der Daten wurde mit Hilfe des Rechnersystems der Firma DEC pdp 11/34 auf Magnetplatte RK 07 (Matrix 64x64) vorgenommen und auf Floppy-Disks dokumentiert. Laut Hermann et al. (23) ist die Lungenperfusionsszintigraphie bzgl. strahlenbedingter Veränderungen an der Lunge empfindlicher als die Röntgendiagnostik und die Computertomographie. Dementsprechend führten wir sechs Perfusionsszintigraphien durch anstatt der drei Untersuchungen bei der Computertomographie und der Röntgenaufnahme der Lunge.

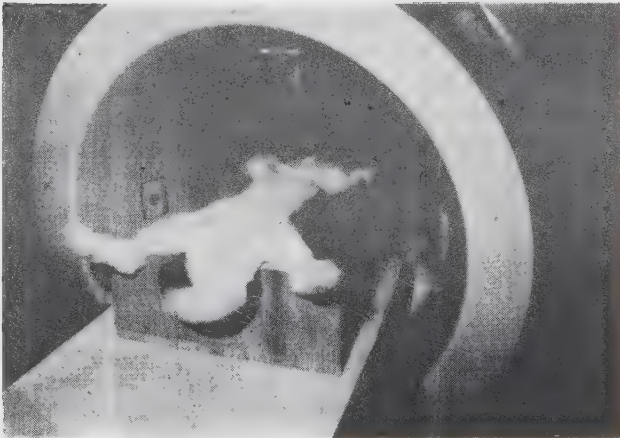


Abb. 4: Kaninchen auf dem Untersuchungsbrett am Somatom 2N zur Computertomographie des Thorax.

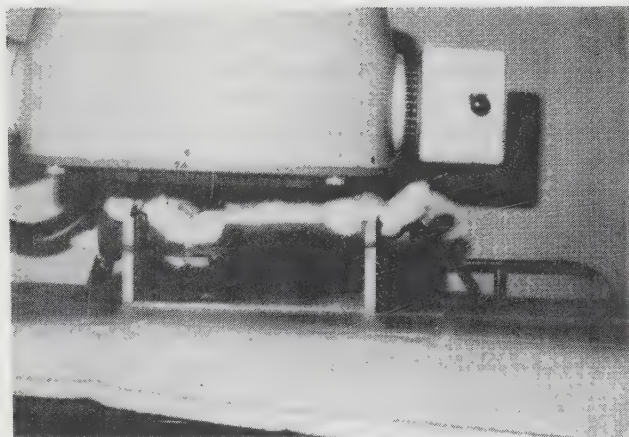


Abb. 5: Zur Lungenszintigraphie unter der Gammakamera "ohio nuclear areascan" gelagertes Kaninchen.

2. Auswertung

2.1. Hyperthermie

Eine Aufstellung der Hyperthermiezeiten für die Tiere der Gruppe A ist der Tabelle 2 zu entnehmen. Es ist anzumerken, daß 8 Tiere (VI. Versuchsserie) aus gerätetechnischen Gründen zwei Hyperthermiesitzungen nicht erhalten konnten. Die übrigen auf jeweils 9 Stunden Gesamthyperthermiezeit fehlenden Zeitdifferenzen waren durch Verbrennungen infolge ungünstiger Elektrodenlage bedingt. Insgesamt 10 der 46 hyperthermierten Tiere erlitten unter der Therapie thermische Hautschäden, die zu Fehlzeiten von 0,5 (5 Tiere) bis maximal 2,5 Stunden je nach Ausmaß der Verbrennung führten.

Stunden Hyperthermie	9,0	8,5	8,0	7,5	7,0	6,5
Anzahl der Tiere	28	5	9	2	1	1

Tabelle 2: Gesamtzeit der Hyperthermie für die Kaninchen aus dem Kollektiv A (n=46).

Die durchschnittliche Hyperthermiezeit betrug 8,58 Stunden je Versuchstier.

Die durchschnittlich applizierte Leistung je Kaninchen während des gesamten Versuchsablaufs ist der Tabelle 3 zu entnehmen. Je nach Toleranzgrenze der Tiere wurden zwischen 16 und 30 Watt appliziert. Die meisten Tiere tolerierten eine Leistung von 18-24 Watt.

Leistung (Watt)	16-18	18-20	20-22	22-24	24-26	26-28	28-30
Anzahl der Tiere	2	9	9	9	6	8	3

Tabelle 3: Vom Hyperthermiegerät abgegebene durchschnittliche Leistung (Watt) je Versuchstier der Gruppe A.

2.2. Gewicht

Da besonders zu Beginn der Versuchsserien viele Gewichtsdaten fehlten, haben wir uns darauf beschränkt, die Berechnungen nur bei jenen Tieren durchzuführen, von denen alle fünf Gewichtswerte (G1 vor Versuchsbeginn, G2 bei 20 Gy, G3 bei 40 Gy, G4 bei 60 Gy und G5 nach drei Monaten) zuverlässig erhoben waren. Kaninchen, die vor der Abschlußuntersuchung nach der 18. Woche verstorben waren, gingen ebenfalls nicht in diese Berechnungen ein. Somit ergaben sich im Kollektiv A 27 und im Kollektiv B 28 Fälle.

Das Gewicht der Tiere betrug bei Versuchsbeginn $3,05 \pm 0,7$ kg. Ein stark abweichender Wert eines Tieres aus Kollektiv A nach drei Monaten erklärt sich dadurch, daß sich dieses Kaninchen während der dreimonatigen Ruhephase eine Fraktur des linken Hinterlaufes mit Defektheilung zugezogen hatte. Getrennt nach Kollektiven und Meßzeitpunkten wurden folgende statistischen Parameter erhoben: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Gewichtswerte. Zur Veranschaulichung der Gewichtszunahme der Tiere unter der Behandlung wurden Gewichts-differenzen errechnet (als GD abgekürzt):

$$GD1 = G2 - G1 = \text{Gewichtszunahme in den ersten beiden Behandlungswochen (0 Gy bis 20 Gy)}$$

$GD2 = G3 - G1$ = Gewichtszunahme in den ersten vier Behandlungswochen (0 Gy bis 40 Gy)

$GD3 = G4 - G1$ = Gewichtszunahme in den sechs Behandlungswochen (0 Gy bis 60 Gy)

$GD4 = G5 - G1$ = Gewichtszunahme während der gesamten Beobachtungszeit von 18 Wochen

Zum statistischen Vergleich der Daten beider Kollektive wurde der T-Test für unverbundene Stichproben angewandt.

2.3. Röntgen-Thoraxaufnahmen

Die drei Lungenaufnahmen je Tier wurden getrennt von zwei erfahrenen Ärzten hinsichtlich strahlenbedingter Veränderungen durchgesehen und mit ja oder nein beurteilt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Vergleich des Ausgangsthoraxbildes (0 Gy) mit der Aufnahme nach 18 Wochen gelegt. Entsprechend den beiden Kollektiven A und B wurden diese Ergebnisse in eine Vierfeldertafel eingetragen und mit dem Chi-quadrat-Test auf statistische Signifikanz hin überprüft.

2.4. Computertomographie

Die Auswertung der auf Floppy-Disks gespeicherten CT-Aufnahmen erfolgte am EVALUSKOP (Fa. Siemens). Nach Überspielen der jeweiligen Aufnahme auf einen Bildschirm wurden beide Lungen als "region of interest" mit einem Magnetgriffel umfahren. Das angeschlossene Computersystem berechnete die mittlere Absorptionsdichte in Hounsfield-Einheiten für jeden Lungenflügel und blendete die Werte auf dem Bildschirm ein. Vom Bildschirm wurden diese Ergebnisse mit einer Polaroidkamera abfotografiert (Abb. 6).

Von jeder Lunge wurden vier CT-Schnitte (ein basaler, ein apikaler und zwei Schnitte im Bereich der Lungenmittelfelder) ausgewertet.

Einige Floppies erwiesen sich als teilweise defekt, so daß insgesamt 22 Aufnahmen nicht auswertbar waren. Für 11 Tiere

blieben die Untersuchungen unvollständig, da sie vor dem Ende des Beobachtungszeitraumes verendeten. In Kollektiv A waren es 6 Tiere und in Kollektiv B 5 Tiere.

Bei einem Tier aus Kollektiv B fehlten zudem die Aufnahmen vor Versuchsbeginn. Für je ein Tier aus Kollektiv A und B waren keine Bilder der Abschlußuntersuchung bei 60 Gy vorhanden, da beide Kaninchen kurz vor diesem Termin gestorben waren. Daraus ergibt sich folgende Tabelle 4 über die auswertbaren CT-Bilder:

Untersuchungszeitpunkt	0 Gy	60 Gy	18 Wochen
Tiere mit 4 Bildern	79	83	73
Tiere mit 3 Bildern	6	3	5
Tiere mit 2 Bildern	3	1	0
Tiere mit 1 Bild	0	0	0
Tiere ohne Bilder	1	2	11
	89	89	89

Tabelle 4: Auflistung der auswertbaren CT-Bilder.

Die quantitative Auswertung der Meßdaten erfolgte als Vergleich der bestrahlten und der nicht bestrahlten Lungenflügel. Um Fehler aufgrund gerätespezifischer Schwankungen vernachlässigen zu können, wurden nur Relativwerte ermittelt. Dazu berechneten wir für jede CT-Aufnahme die Differenz aus der mittleren Dichte der rechten und linken Lunge und bezeichneten diese Differenzen je Tier als DI1-DI12. Für die vier Differenzen je Untersuchungszeitpunkt (DI1-DI4 vor Therapiebeginn, DI5-DI8 nach 6 Wochen, DI9-DI12 nach 18 Wochen) wurde jeweils das arithmetische Mittel errechnet und als DM1 bei Therapiebeginn, DM2 nach 6 Wochen und DM3 nach 18 Wochen bezeichnet.

Zum Ausschluß eines unterschiedlichen Fibroseausmaßes der peripheren Lungenanteile (Lungenspitze und zwerchfellnahe Anteile) gegenüber den mittleren Lungenanteilen aufgrund unterschiedlicher Gewebsdurchmesser oder unkorrektem Sitz der Bestrahlungsfelder wurden weitere Berechnungen vorgenommen: Aus den DI-Werten der beiden CT-Aufnahmen der Lungenmittel-

felder (z.B. DI2 und DI3 bei 0 Gy) wurde das arithmetische Mittel errechnet. Dieser Mittelwert erhielt für die Aufnahmen vor Versuchsbeginn (DI2+DI3) die Bezeichnung DM4, für die Aufnahmen nach Bestrahlungsende (DI6+DI7) die Bezeichnung DM5 und für die Aufnahmen nach 18 Wochen (DI10+DI11) die Bezeichnung DM6.

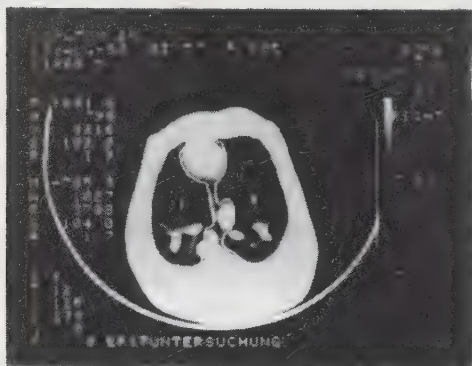


Abb. 6: Beispiel eines CT-Thorax-Schnittbildes: links oben im Bild sind Datum und Nummer des Versuchstieres eingeblendet. I und II markieren den linken und rechten Lungenflügel, M gibt die mittlere Absorptionsdichte über dem jeweiligen Lungenflügel an. (hier: -691.6 für die linke Lunge). Die Skala rechts im Bild ist das jeweilige CT-Fenster. Links unten im Bild gibt S die Schichtdicke in mm an, T die Scanzeit in Sekunden, V die Röhrenspannung in Kilovolt.

Zur besseren Beurteilung der Veränderungen der gemittelten Absorptionswerte (DM1-DM6) bildeten wir die Differenzen der oben beschriebenen arithmetischen Mittelwerte und bezeichneten diese als DIFF1-DIFF6:

$DIFF1 = DM1 - DM2 =$ Dichteänderung während der sechswöchigen Bestrahlungsphase (0 Gy/60 Gy) in der Gesamtlunge

$\text{DIFF2} = \text{DM2} - \text{DM3}$ = Dichteänderung während der zwölfwöchigen Ruhephase nach Bestrahlungs-
ende in der Gesamtlunge

$\text{DIFF3} = \text{DM1} - \text{DM3}$ = Dichteänderung während des Beobach-
tungszeitraumes von 18 Wochen in
der Gesamtlunge

Gesonderte Berechnung erfolgte für die Mittelwerte aus den
beiden Aufnahmen der Lungenmittelfelder:

$\text{DIFF4} = \text{DM4} - \text{DM5}$ = Dichteänderung während der Bestrah-
lungsphase in den Lungenmittelfeldern

$\text{DIFF5} = \text{DM5} - \text{DM6}$ = Dichteänderung während der Ruhephase
in den Lungenmittelfeldern

$\text{DIFF6} = \text{DM4} - \text{DM6}$ = Dichteänderung während des Beobach-
tungszeitraumes in den Lungenmittel-
feldern

Unter Zuhilfenahme des Rechnerprogramms SPSS ermittelten wir am Großrechner (Siemensrechner 7.541 BS 2000) des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation für beide Kollektive (Gruppe A und B) getrennt die statistischen Parameter wie Mittelwert, Median, Modalwert, Maximum, Minimum und Standardabweichung bzgl. der oben beschriebenen, modifizierten Datenvariablen DM1-DM6 und DIFF1-DIFF6.

Wegen möglicher peripherer Unterschiede gegenüber der Lungenmitte wurde für die basalen (DI1, DI5, DI9) und die apikalen CT-Schnitte (DI4, DI8, DI12) eine gesonderte Auswertung hinsichtlich der oben beschriebenen Parameter vorgenommen.

Zum Nachweis der Strahlenwirkung innerhalb jedes Kollektivs und eventueller Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. der DM1-DM3-Werte bedienten wir uns des Student-T-Testes. Es ist ein Mittelwertvergleichstest, der eine annähernde Normalverteilung beider Kollektive voraussetzt.

2.5. Lungen-Perfusionsszintigraphie

Etwa 500 auf Floppy-Disks gespeicherte Perfusionsszintigramme wurden ausgewertet. Die Auswertung erfolgte am Bildschirm des DEC-Rechnersystems "digital pdp 11/34" unter Zuhilfenahme eines Backgroundfilters (10%), welcher die Hintergrundstrahlung herausfilterte. Ähnlich wie bei der Computertomographie wurden beide Lungen als "region of interest" mit gleich großen Rechtecken belegt. Der Rechner zählte die Impulse (Counts) je Rechteck der rechten und linken Lungenseite aus und blendete sie ins Bild ein (Abb. 7). Dokumentiert wurde wiederum mit Polaroidaufnahmen.

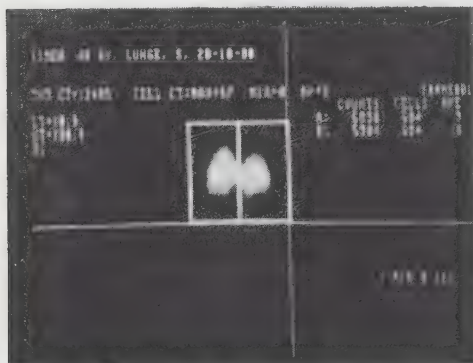


Abb. 7: Beispiel eines Lungenperfusionsszintigrammes mit eingblendeten Counts der rechten (A) und linken (B) Lunge. Tiernummer und Datum stehen links oben im Bild.

In einer zweiten Auswertemodalität wurde ein horizontaler Schnitt in Höhe des Lungenhilus durch beide Lungenhälften gelegt (Abb. 8). Für diese Schnittebene errechnete der Computer die Impulszahl je Zählkammer und stellte das Ergebnis in Form einer zweigipfligen Kurve dar (vgl. Abb. 8!). Um diesen Histogrammen eine quantitative Aussage entnehmen zu können, wurde die Gipfelhöhe über der rechten und linken

Lunge in Millimetern ausgemessen und als Quotient (re/li) in Prozent angegeben. Dieser Quotient wird im folgenden Text als Gipfelverhältnis (GV) bezeichnet.



Abb. 8: Darstellung eines Lungenquerschnitts im Hilusbereich. Aus der M-förmigen Kurve wurde nach Ausmessen der Gipfel je Lunge das Gipfelverhältnis (GV) errechnet.

Es ist zu erwähnen, daß aus technischen Gründen bei einigen Tieren die Szintigraphien nicht durchgeführt werden konnten. So ergibt sich die folgende Übersichtstabelle 5 für die Auswertung der Szintigramme:

Zeitpunkt:	OGy	30Gy	40Gy	50Gy	60Gy	18Wo.	Summe
Counts: vorhanden	89	74	88	89	88	79	507
fehlend	0	15	1	0	1	10	27
GV: vorhanden	89	74	88	89	87	79	506
fehlend	0	15	1	0	2	10	28

Tabelle 5: Auflistung der Szintigramme bzgl. der Vollständigkeit zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

Die weitere Auswertung des nuklearmedizinischen Datenmaterials wurde mit dem Rechnerprogramm SPSS am Großrechner (7.541 BS 2000/Fa. Siemens) des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation vorgenommen. Zuvor wurden die Ausgangswerte wie bei den CT-Daten auf Lochkarten übertragen. Bei der Durchsicht der Absolutwerte der Counts je Lungenflügel zeigten sich große Abweichungen der Werte. Aus diesem Grunde wurde auf Relativwerte übergegangen und der Impulsquotient (Counts-Quotient) aus den Impulsen der rechten und jenen der linken Lunge gebildet. Dieser Counts-Quotient wird im folgenden Text als CQ abgekürzt.

Je Untersuchungszeitpunkt und je Einzeltier berechneten wir die CQ-Werte (CQ1 vor Therapiebeginn, CQ2 bei 30 Gy, CQ3 bei 40 Gy, CQ4 bei 50 Gy, CQ5 bei 60 Gy, CQ6 nach 18 Wochen). Die Benutzung eines Plotters ermöglichte es, die CQ-Werte aller Tiere eines Kollektivs zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in einem Schaubild als Verlaufskurven darzustellen (Abb. 16).

Um diesen Verlaufskurven eine quantitative Aussage entnehmen zu können, wurde mittels eines eigens dafür entworfenen Computerprogramms für jede einzelne Tierverlaufskurve die Reaktionsfläche maßstabsgetreu berechnet (Abb. 9). Als Reaktionsfläche F1 bezeichneten wir das Integral über der Verlaufskurve von 0 Gy bis 30 Gy (erste Hälfte der Bestrahlung), als Reaktionsfläche F2 das Integral von 30 Gy bis 60 Gy (zweite Hälfte der Bestrahlung) und als Reaktionsfläche F3 das Integral über der Verlaufskurve in der Ruhephase der Tiere von 60 Gy bis 18 Wochen. Die Summe dieser drei Flächen ergibt die Gesamtreaktionsfläche F4 (Integral über der gesamten Verlaufskurve).

Für die Reaktionsflächen F1-F4 wurden je Kollektiv Mittelwert, Modalwert, Median, Maximum, Minimum und Standardabweichung errechnet.

Um die prozentualen Veränderungen der CQ-Werte im Behandlungsverlauf darzustellen, errechneten wir die Differenz aus je zwei CQ-Werten eines Tieres und bezeichneten diese CQ-Differenzen mit der Variablen K. Wir definierten folgende K-Werte: $K1 = CQ1 - CQ2$, $K2 = CQ2 - CQ3$, $K3 = CQ3 - CQ4$, $K4 = CQ4 - CQ5$ und $K5 = CQ5 - CQ6$.

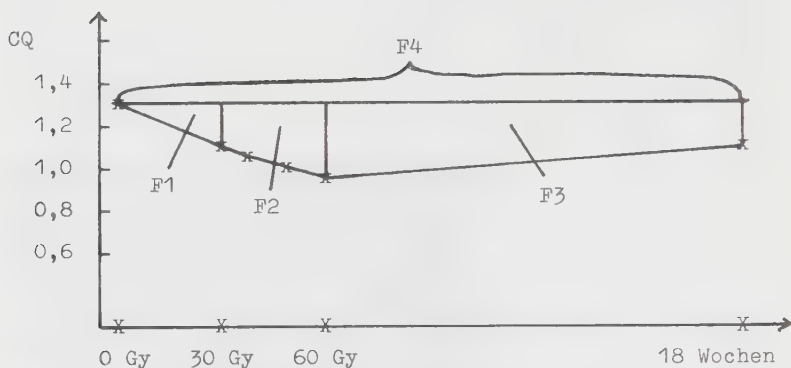


Abb. 9: Darstellung der Reaktionsflächen F1-F4 über der Verlaufskurve der CQ-Werte eines Kaninchens.

Zur Veranschaulichung der Gipfelverhältnisse der graphischen Darstellung der Counts im Lungenhilusquerschnitt (GV1 bei 0 Gy, GV2 bei 30 Gy, GV3 bei 40 Gy, GV4 bei 50 Gy, GV5 bei 60 Gy und GV6 nach 18 Wochen) wurden die folgenden Rechenoperationen vorgenommen:

- Erstellung der statistischen Parameter (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum) je Kollektiv und Untersuchungszeitpunkt.
- Graphische Darstellung der GV-Verlaufskurven mit dem Plotter, um einen Überblick über die Daten zu haben.
- Statistischer Vergleich der beiden Gruppen A und B hinsichtlich der GV-Werte mit dem Student-T-Test.
- Überprüfung der Strahlenwirkung in den beiden Kollektiven mit dem T-Test für unverbundene Stichproben.

3. Ergebnisse

3.1. Gewichtskontrollen

Abbildung 10 gibt eine Übersicht über die einzelnen Gewichtsverläufe in beiden Kollektiven. Auf der Abszisse ist die Behandlungszeit in Wochen aufgetragen und auf der Ordinate das Gewicht in 10 Gramm-Abstufungen (z.B. 300=3000 g). Der extrem niedrige Wert mit 2650 g nach 18 Wochen im Kollektiv A war durch jenes Tier bedingt, das sich während der Ruhephase eine Verletzung zugezogen hatte und deshalb nicht zugenommen hatte.

Für beide Kollektive zeigt Abb. 10 eine deutliche Gewichtszunahme in den 18 Wochen des Beobachtungszeitraumes. Man meint herauszulesen, daß Gruppe B in den 6 Wochen der Bestrahlung etwas stärker an Gewicht zunimmt als Gruppe A.

Tabelle 6 gibt eine Auflistung der Gewichtsdaten G1-G5 nach statistischen Gesichtspunkten wieder, wobei nur diejenigen Fälle einbezogen wurden, für die alle 5 Meßwerte vorhanden waren. Obwohl die Tiere der Gruppe A vor Behandlungsbeginn um durchschnittlich 114 Gramm schwerer als die der Gruppe B waren, zeigt sich im Therapieverlauf eine Umkehr der Gewichtsverhältnisse. Kollektiv B wiegt nach 6 Wochen (G4) durchschnittlich 209 g mehr als Kollektiv A. Auch nach 18 Wochen beträgt der Unterschied noch rund 171 g.

In der Abbildung 11 sind die Gewichtsmittelwerte der beiden Kollektive zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten als Verlaufskurven eingezeichnet: In den ersten 6 Wochen zeigt sich eine stärkere Gewichtszunahme der Tiere des nur bestrahlten Kollektivs B, während die zusätzlich hyperthermierten Tiere der Gruppe A in ihrem Gewichtszuwachs deutlich hinter der Gruppe B zurückbleiben. In der dreimonatigen Ruhephase der Tiere verläuft der Gewichtsanstieg in beiden Gruppen nahezu parallel.

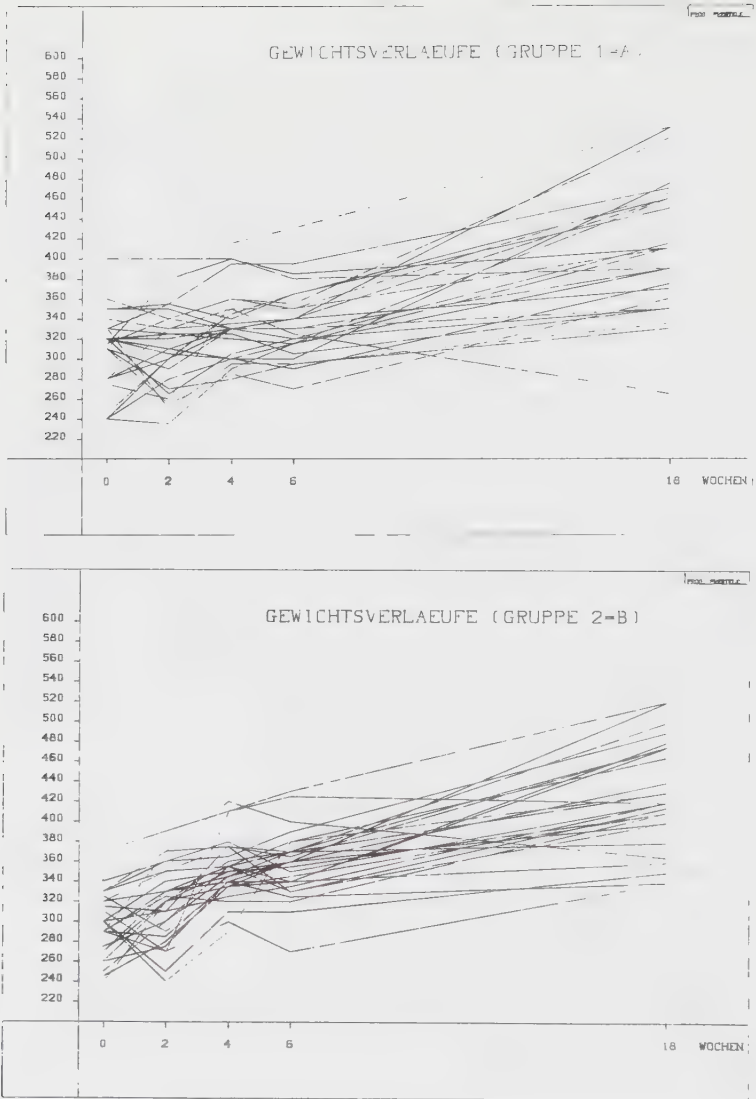


Abb. 10: Graphische Darstellung der Gewichtsverläufe der einzelnen Versuchstiere je Kollektiv. Die Ordinate gibt das Gewicht in 10Gramm-Abstufungen an (z.B. 220 = 2200 g).

Variable	Parameter	Kollektiv A (HT)	Kollektiv B
G1 bei 0 Gy	MEAN	3.089	2.975
	STD DEV	0.389	0.313
	MEDIAN	3.163	2.988
	MIN/MAX	2.400/4.000	2.400/3.700
G2 bei 20 Gy	MEAN	3.131	3.170
	STD DEV	0.420	0.378
	MEDIAN	3.113	3.208
	MIN/MAX	2.350/4.000	2.400/3.900
G3 bei 40 Gy	MEAN	3.344	3.518
	STD DEV	0.364	0.307
	MEDIAN	3.304	3.500
	MIN/MAX	2.800/4.150	2.900/4.200
G4 bei 60 Gy	MEAN	3.356	3.564
	STD DEV	0.358	0.333
	MEDIAN	3.313	3.588
	MIN/MAX	2.700/4.300	2.700/4.300
G5 bei 18 Wo.	MEAN	4.107	4.279
	STD DEV	0.659	0.518
	MEDIAN	4.083	4.208
	MIN/MAX	2.650/5.300	3.400/5.200

Tabelle 6: Gewichtsstatistik unter Verwendung derjenigen Fälle, bei denen alle 5 Werte vorhanden waren.
Kollektiv A: 27 Fälle, Kollektiv B: 28 Fälle.
Alle Angaben verstehen sich in Kilogramm.

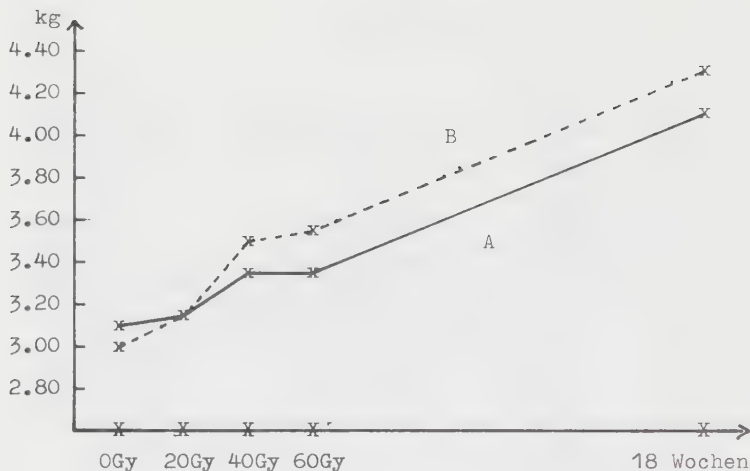


Abb. 11: Verlauf der Gewichtsmittelwerte (auf Fehlerbalken wurde wegen der großen Streubreite der Werte verzichtet)
—— Gruppe A (n=27) - - - - Gruppe B (n=28)

In der Tabelle 7 werden die statistischen Parameter für die Gewichts-differenzen GD1-GD4 in Gramm angegeben. Auffallend ist die deutliche Gewichtszunahme in der Gruppe B um durchschnittlich 543 g in den ersten 4 Wochen der Bestrahlung, während die hyperthermierten Tiere in dieser Zeit nur rund 256 g zunehmen. In den letzten beiden Wochen der Therapie stagniert in beiden Kollektiven die Gewichtszunahme deutlich. Am Ende der 18wöchigen Beobachtungszeit haben die Tiere der Gruppe B immer noch einen Gewichtsvorsprung von durchschnittlich 285 g.

Eine graphische Darstellung der Mittelwerte der Gewichts-differenzen GD1-GD4 im Therapieverlauf gibt die Abbildung 12 wieder. Das schon zu Tabelle 7 Gesagte findet hier seinen optischen Niederschlag.

Variable	Parameter	Kollektiv A (HT)	Kollektiv B
GD1 = G2 - G1	MEAN	42.59	194.64
Gewichtsänderung von 0 Gy bis 20 Gy	STD DEV	376.40	360.90
	MEDIAN	0.00	225.00
	MIN/MAX	-800/650	-600/800
GD2 = G3 - G1	MEAN	255.56	542.86
Gewichtsänderung von 0 Gy bis 40 Gy	STD DEV	450.07	344.46
	MEDIAN	116.67	475.00
	MIN/MAX	-350/1050	-100/1300
GD3 = G4 - G1	MEAN	266.67	589.29
Gewichtsänderung von 0 Gy bis 60 Gy	STD DEV	462.23	390.48
	MEDIAN	212.50	575.00
	MIN/MAX	-400/1200	-200/1300
GD4 = G5 - G1	MEAN	1018.52	1303.57
Gewichtsänderung von 0 Gy bis 18 Wochen	STD DEV	854.98	600.91
	MEDIAN	800.00	1125.00
	MIN/MAX	-100/2900	500/2450

Tabelle 7: Statistik der Gewichts differenzen GD1-GD4 in g.
Kollektiv A: 27 Fälle, Kollektiv B: 28 Fälle.

Der Vergleich beider Kollektive bzgl. der Gewichtsvariablen G1-G5 ist in der Tabelle 8 aufgeführt. Für unverbundene Stichproben wurde der Student-T-Test angewandt. Auffallend in Tabelle 8 ist der Unterschied bei G4 (Wert bei 60 Gy) zwischen den beiden Gruppen, der mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,9% ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Der Mittelwert für Kollektiv A beträgt hierbei 3,355 kg, für Kollektiv B jedoch 3,564 kg! Auch schon nach 4wöchiger Behandlungsdauer (G3) weisen die Daten eine geringe Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 6,1% auf.

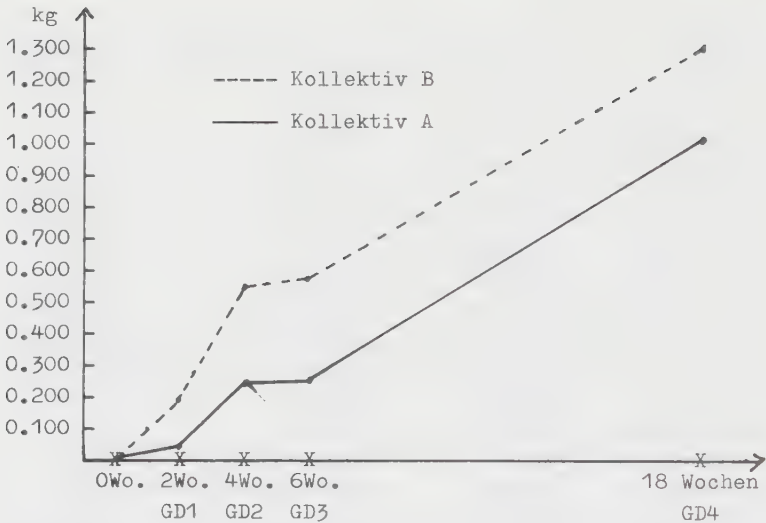


Abb. 12: Verlauf der Mittelwerte der Gewichtsdaten.

Variable	Gruppe	MEAN	STD DEV	Pooled Variance Estimate T-Value	2-Tail Prob.
G1 (0 Gy)	A	3.089	0.387	1.20	23.6 %
	B	2.975	0.313		
G2 (20 Gy)	A	3.131	0.420	-0.35	72.4 %
	B	3.170	0.378		
G3 (40 Gy)	A	3.344	0.364	-1.91	6.1 %
	B	3.518	0.307		
G4 (60 Gy)	A	3.356	0.358	-2.24	2.9 % +
	B	3.564	0.333		
G5 (18 Wo.)	A	4.107	0.659	-1.07	28.8 %
	B	4.279	0.518		

+ statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau

Tabelle 8: Vergleich beider Gruppen bzgl. der Gewichtsdaten G1-G5 mit dem T-Test für unverbundene Stichproben
Gruppe A: 27 Fälle, Gruppe B: 28 Fälle (Angaben in kg).

In der Tabelle 9 sind die beiden Kollektive bzgl. der Gewichts-differenzen GD1-GD4 mit Hilfe des Student-T-Testes für unverbundene Stichproben verglichen. Hierbei zeigen sich für die Gewichts-differenzen GD2 nach 4 Wochen (1.0%) und GD3 nach 6 Wochen Therapie (0.7%) hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Variable	Gruppe	MEAN	STD DEV	Pooled Variance Estimate T-Value	2-Tail Prob.
GD1	A	0.043	0.376		
(2 Wochen)	B	0.195	0.361	-1.53	13.2 %
GD2	A	0.256	0.450		
(4 Wochen)	B	0.543	0.344	-2.66	1.0 % +
GD3	A	0.267	0.462		
(6 Wochen)	B	0.589	0.390	-2.80	0.7 % ++
GD4	A	1.019	0.855		
(18 Wochen)	B	1.304	0.601	-1.43	15.7 %

+ statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau

++ statistisch hochsignifikant auf dem 1%-Niveau

Tabelle 9: Vergleich beider Kollektive bzgl. der Gewichts-differenzen GD1-GD4 mittels des T-Testes für unverbundene Stichproben. Kollektiv A: 27 Fälle, Kollektiv B: 28 Fälle
Die Daten sind in Kilogramm angegeben.

3.2. Röntgenaufnahmen des Thorax

Es wurden die Aufnahmen vor Versuchsbeginn mit jenen nach 18 Wochen verglichen. Die Auswertung der Röntgenaufnahmen durch zwei erfahrene Radiologen führte zu folgendem Ergebnis:

Untersucher A:

Fibrose- zeichen	Gruppe		Summe
	A	B	
JA	6	4	10
NEIN	33	35	68
Summe	39	39	78

Untersucher B:

Fibrose- zeichen			Summe
	A	B	
JA	6	5	11
NEIN	33	34	67
Summe	39	39	78

Die Berechnung mit dem Vierfeldertest (Chi-quadrat-Test) erbrachte als Prüfmaß für die beiden Untersucher 0,1058 bzw. 0,4588. Diese Ergebnisse lassen keine statistisch signifikanten Aussagen bzgl. eines Unterschiedes zwischen den beiden Kollektiven in der röntgenologischen Diagnose von strahlenbedingten Lungenveränderungen zu.

3.3. Computertomographie des Thorax

Die Abbildung 13 gibt eine Übersicht über die Dichtemessungen DM1-DM3 (Mittelwerte aus 4 CT-Schnitten je Untersuchung) für jedes Tier zu den drei Untersuchungsterminen (vor Therapiebeginn, nach 6 und nach 18 Wochen) getrennt nach Kollektiven. In beiden Gruppen fällt die große Streubreite der Werte (angegeben in Hounsfield-Einheiten) - besonders nach

Bestrahlungsende (6 Wochen) - auf. Abgesehen von einigen stark abweichenden Werten zeigt sich eine Dichtezunahme der bestrahlten Lungen nach 6wöchiger Therapie in beiden Kollektiven (die Verlaufskurven deszendieren). Ebenso fällt auf, daß während der dreimonatigen Ruhephase der Tiere in beiden Gruppen eine Erholung - also Dichteminderung - der rechten Lunge vor sich geht. In den meisten Fällen erreicht sie die Ausgangswerte vor der Bestrahlung jedoch nicht.

In Abbildung 14 sind die Dichtemittelwerte aus den beiden CT-Schnitten durch die Lungenmittelfelder gesondert abgebildet. Dies erfolgte unter dem Gesichtspunkt, daß eventuell Unterschiede der Dichtewerte zwischen Lungenperipherie und -mitte bestehen könnten. Es zeigt sich auch hier wie in Abb. 13 eine Dichtezunahme der bestrahlten Lungen in beiden Kollektiven, wobei keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar sind. Auffällig ist in beiden Kollektiven die große Streubreite sowie vereinzelt stark abweichende Werte. Hinsichtlich des Vergleichs der Abb. 14 mit der Abb. 13 (gesamte Lunge gegen Lungenmittelfelder) läßt sich kein gravierender Unterschied erkennen. Dies bedeutet, daß der rechte Lungenflügel homogen durchstrahlt wurde.

In der Tabelle 10 findet sich eine Auflistung der statistischen Parameter (Mean=Mittelwert, STD DEV= Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) für die in der Abb. 13 dargestellten CT-Mittelwerte DM1-DM3. Es gingen nur die Fälle in die Berechnung ein, bei denen mindestens 3 CT-Aufnahmen vorhanden waren. Im hyperthermierten Kollektiv A waren 40 Fälle auswertbar, im Kollektiv B 35.

Während der 6wöchigen Bestrahlungsperiode nimmt der Dichtemittelwert im Kollektiv A um ca. 26 Einheiten zu (durch die Art der Berechnung ist der Wert negativ!) und hat am Ende der Beobachtungszeit nach 18 Wochen sich um ca. 13 Einheiten wieder vermindert. In der Gruppe B zeigt sich nach 6 Wochen ein Dichteanstieg des Mittelwerts um ca. 27 Einheiten, nach 18 Wochen ein Abfall um rund 10 Einheiten gegenüber dem Wert nach Bestrahlungsende. Für beide Kollektive läßt sich eine große Schwankungsbreite der Dichtewerte DM1-3 erkennen.

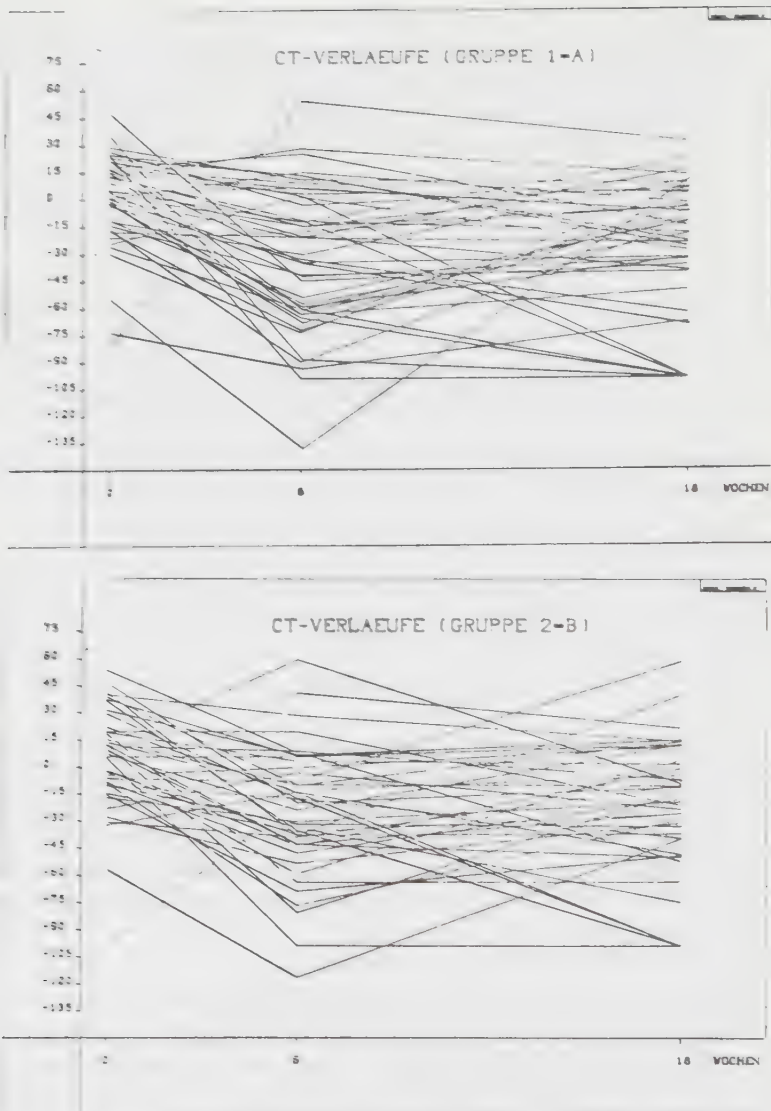


Abb. 12: Nach Gruppen getrennte Darstellung der Mittelwerte aus 4 CT-Bildern (DM1-3) der Tiere im Untersuchungsverlauf. Auf der Ordinate sind die Houndsfield-Einheiten aufgetragen.

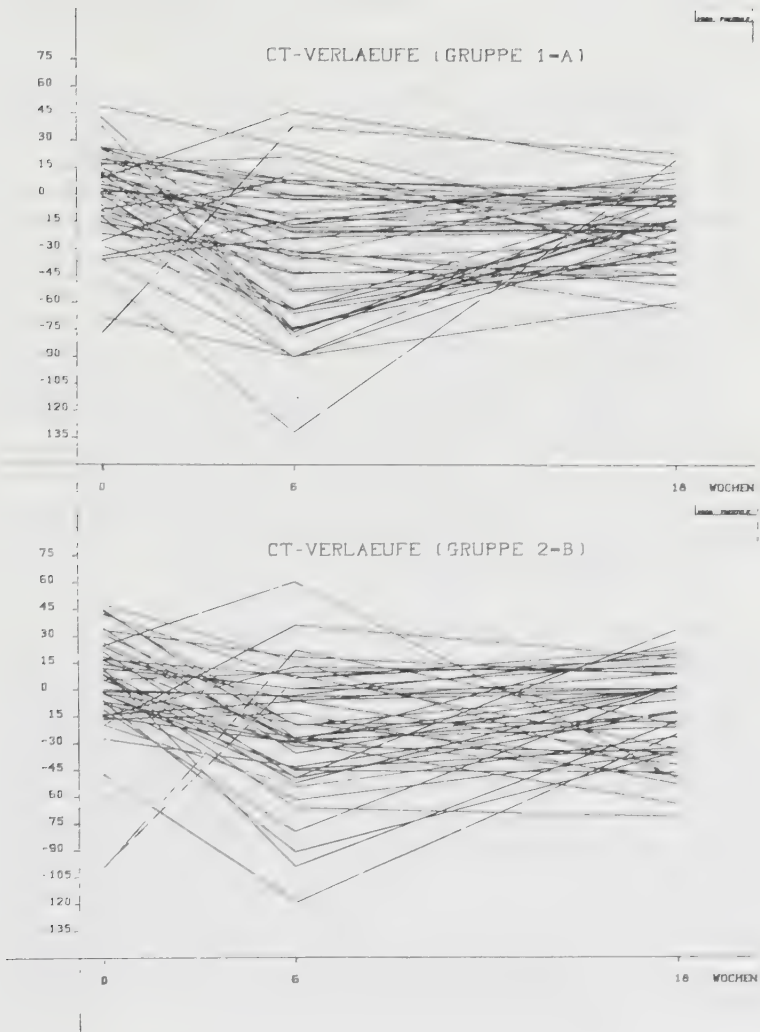


Abb. 14: Darstellung der CT-Mittelwerte aus den beiden Aufnahmen der Lungenmittelfelder (DM4-6) nach Gruppen getrennt. Auf der Ordinate sind die Hounsfield-Einheiten aufgetragen.

Die Medianwerte differieren nur gering von den jeweiligen Mittelwerten, was für eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der Meßwerte spricht.

Die Tabelle 11 gibt die statistischen Berechnungen für die JT-Werte der Lungenmittelfelder (DM4 bei Versuchsbeginn, DM5 nach Bestrahlungsende, DM6 nach 18 Wochen) wieder. Unter der Bestrahlung nehmen in beiden Gruppen die Mittelwerte der Dichtemessungen um rund 29 Einheiten zu (die negativen Werte erklären sich als Folge der Berechnungsart!). Während der 18wöchigen Erholungsphase nimmt im Kollektiv A der Mittelwert um ca. 13 Einheiten ab, im Kollektiv B jedoch nur um rund 7,5 Hounsfield-Einheiten.

In beiden Therapiegruppen zeigt sich zu allen Untersuchungszeitpunkten eine große Schwankungsbreite der Werte, was auch durch die großen Standardabweichungen (STD DEV) dokumentiert wird.

Der Verlauf der Medianwerte differiert nur gering von dem der Mittelwerte, was auf eine annähernde Gauß'sche Verteilung der Meßwerte hindeutet.

In der graphischen Darstellung dieser Werte (Abb. 15) wird deren Verhalten während der Therapie, zum Therapieabschluß und 3 Monate später deutlicher. Die Median- und Mittelwerte für DM1-6 weichen in beiden Kollektiven als Hinweis für eine Normalverteilung nur wenig voneinander ab. Die Kurven der Mittel- und Medianwerte verlaufen für beide Gruppen während der Bestrahlungsphase (DM1/DM2 und DM4/DM5) nahezu parallel. Anhand der 4 JT-Schnitte einer Untersuchung wie auch derjenigen über den Lungenmittelfeldern (DM4-6) läßt sich aus dem Verlauf der Mittelwerte erkennen, daß sich das zusätzlich hyperthermierte Kollektiv A nach Bestrahlungsende besser erholt als das Kollektiv B. Für den Verlauf der Medianwerte ist diese Tendenz weniger deutlich.

CT-Wert (4 Schnitte)	Parameter	Kollektiv A (Hyp. + Rad.)	Kollektiv B (nur Rad.)
DM1 bei Versuchsbeginn	MEAN	-1.131	3.339
	STD DEV	25.654	25.340
	MEDIAN	1.437	-1.750
	MINIMUM	-80.875	-56.750
	MAXIMUM	47.300	53.950

DM2 nach 6 Wochen	MEAN	-27.527	-23.859
	STD DEV	39.020	35.828
	MEDIAN	-20.837	-23.950
	MINIMUM	-138.100	-116.500
	MAXIMUM	54.000	59.500

DM3 nach 18 Wochen	MEAN	-14.111	-13.694
	STD DEV	23.811	29.835
	MEDIAN	-11.950	-11.050
	MINIMUM	-69.300	-75.025
	MAXIMUM	31.675	58.725

Tabelle 10: Statistische Parameter der Mittelwerte aus allen 4 CT-Differenzen (DM1-DM3). Im Kollektiv A, das zusätzlich hyperthermiert worden war, gingen 40 Fälle in die Berechnungen ein, im Kollektiv B waren es 35.

Alle aufgeführten Daten verstehen sich in Houndsfield-Einheiten.

CT-Wert (2 Schnitte)	Parameter	Kollektiv A (Hyp. + Rad.)	Kollektiv B (nur Rad.)
DM4 bei Versuchsbeginn	MEAN	-1.485	4.250
	STD DEV	26.960	21.855
	MEDIAN	0.700	-1.150
	MINIMUM	-76.800	-47.600
	MAXIMUM	48.900	47.650
DM5 nach 6 Wochen	MEAN	-30.107	-24.814
	STD DEV	39.533	36.270
	MEDIAN	-30.800	-27.350
	MINIMUM	-132.150	-119.250
	MAXIMUM	46.600	60.100
DM6 nach 18 Wochen	MEAN	-17.109	-17.370
	STD DEV	21.184	27.985
	MEDIAN	-18.175	-18.300
	MINIMUM	-62.400	-71.700
	MAXIMUM	23.850	32.900

Tabelle 11: Auflistung der statistischen Parameter für die Mittelwerte aus den beiden CT-Aufnahmen der Lungenmittelfelder (DM4-DM6). Im hyperthermierten Kollektiv A sind 40 Fälle berücksichtigt, im Kollektiv B 35.

Alle aufgeführten Daten verstehen sich in Houndsfield-Einheiten.

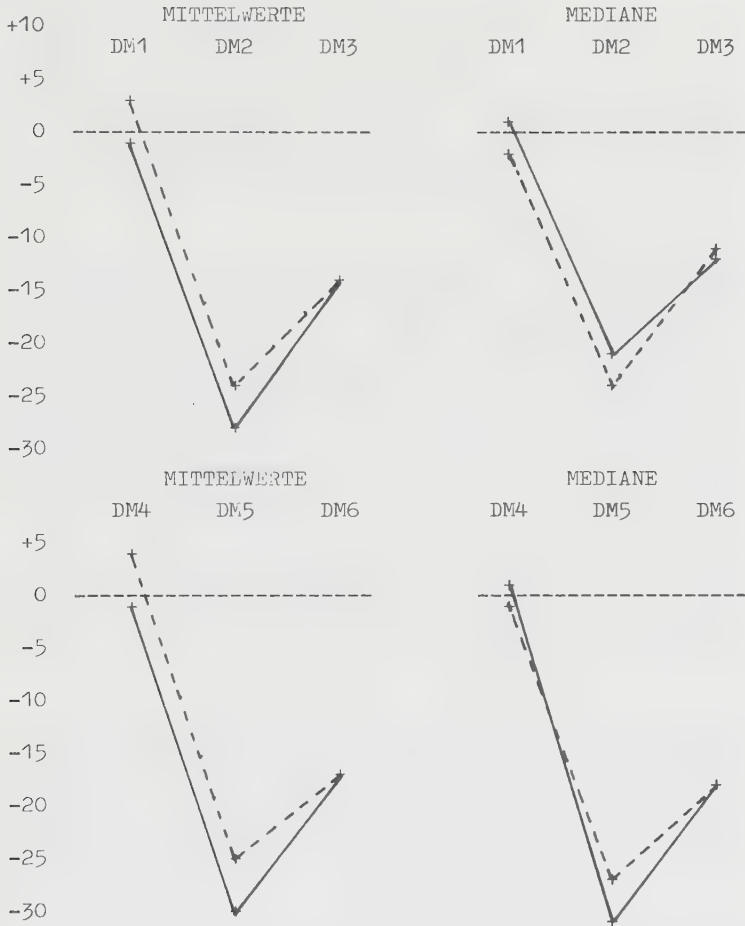


Abbildung 15: Darstellung der Dichteänderung anhand des Verlaufs der Mittel- und Medianwerte der DM-Werte (Um die Überschaubarkeit zu wahren, wurden die Standardabweichungen nicht eingezeichnet). Auf der Ordinate sind die Houndsfield-Einheiten angegeben.

———— Kollektiv A - - - - - Kollektiv B

Die Tabelle 12 zeigt anhand der errechneten statistischen Parameter, wie sich im Verlauf der Behandlung die Gewebedichte der Lungen änderte. Als Maß für die Dichteänderung wurden die Differenzen (DIFF1-3, vgl. S. 21/22) aus den CT-Mittelwerten (DM1-3) jener Fälle errechnet, bei denen die Aufnahmen aller Untersuchungen verfügbar waren. Im Kollektiv A waren es 40 Fälle und im Kollektiv B 35, die in die Statistik eingingen.

Trotz der großen Variationsbreite der Werte in beiden Therapiegruppen nehmen die Dichtewerte in beiden Gruppen während der Bestrahlung (DIFF1) um durchschnittlich 26 bzw. 27 Hounsfield-Einheiten zu. Nach der 12wöchigen Ruhephase der Tiere (DIFF2) hat im hyperthermierten Kollektiv A die Dichte um durchschnittlich 13 Einheiten abgenommen, im Kollektiv B um ca. 10 Einheiten. Auffallend ist hierbei der Minimum-Wert von -148.6 in der Gruppe A, während in Gruppe B das Minimum bei nur -77.8 Einheiten liegt. Diese Diskrepanz der kleinsten Werte trifft auch für die Werte DIFF1-3 zu.

Analysiert man die Dichteänderung im gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Wochen, so steigt im Kollektiv A die Dichte der bestrahlten Lunge um rund 13 Einheiten an, im Kollektiv B sind es ca. 17 Einheiten (DIFF3).

Dieselben statistischen Berechnungen wurden für die Differenzen der Mittelwerte von 2 CT-Schnitten (Schnitte der Lungenmitte) vorgenommen (Tbl. 13). Die Ergebnisse weichen kaum von jenen Berechnungen über die Differenzen der Mittelwerte aller 4 CT-Schnitte ab. Auch die Standardabweichungen verhalten sich gleichartig.

In der Tabelle 14 sind durch eine weitere Analyse die Differenzen der Mittelwerte von 4 CT-Schnitten je Untersuchung (DM1-3) und der beiden mittleren Lungenschnitte (DM4-6) der Kollektive A und B statistisch verglichen worden. Dabei kam der Student-t-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Daraus ergibt sich, daß zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Dichtewerte in den Computertomogrammen der Lungen keine statistisch signifikanten Unterschiede bestehen. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten (in % angegeben) sind

aufgrund der großen Streubreite der Werte sehr hoch.

Dieser statistische Vergleich wurde genauso für die Differenzwerte DIFF1-6 (vgl. S. 21/22) beider Untersuchungsgruppen angestellt. Wie nicht anders zu erwarten, lassen sich auch hier keine statistischen Signifikanzen mit der Prüfung durch den Student-t-Test errechnen (Tabelle 15).

Die gesonderte Auswertung des CT-Schnittes der Lungenspitze und des CT-Schnitts der Lungenbasis vor Therapiebeginn, bei Therapieabschluß und 12 Wochen nach Therapieende ergab keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Dichteänderung des Lungengewebes dieser Bereiche gegenüber der Lungenmitte im Verlauf der Untersuchungen. Dementsprechend wurde darauf verzichtet, die Ergebnisse dieser statistischen Berechnungen zusätzlich tabellarisch aufzuführen.

CT-Differenz	Parameter	Kollektiv A (Hyp. + Rad.)	Kollektiv B (nur Rad.)
DIFF1=DM1-DM2	MEAN	26.396	27.199
Dichteänderung	STD DEV	39.209	34.830
während der	MEDIAN	22.287	25.475
Bestrahlungszeit	MINIMUM	-134.875	-64.375
von 6 Wochen	MAXIMUM	92.050	93.333

DIFF2=DM2-DM3	MEAN	-13.416	-10.165
Dichteänderung	STD DEV	39.165	35.575
während der	MEDIAN	-8.663	-9.000
Ruhephase von	MINIMUM	-148.625	-77.825
12 Wochen	MAXIMUM	40.350	68.425

DIFF3=DM1-DM3	MEAN	12.980	17.033
Dichteänderung	STD DEV	36.533	33.617
während der	MEDIAN	14.375	17.200
Gesamtzeit von	MINIMUM	-112.550	-65.250
18 Wochen	MAXIMUM	83.733	106.300

Tabelle 12: Darstellung der Dichteänderung im Verlauf der Behandlung anhand der Differenzen aus den CT-Mittelwerten aller 4 CT-Schnitte (DM1-DM3). Alle Angaben verstehen sich in Hounsfield-Einheiten.

Kollektiv A: 40 Fälle Kollektiv B: 35 Fälle

CT-Differenz	Parameter	Kollektiv A (Hyp. + Rad.)	Kollektiv B (nur Rad.)
DIFF4=DM4-DM5	MEAN	28.622	29.064
Dichteänderung	STD DEV	42.145	33.651
während der	MEDIAN	23.325	32.450
Bestrahlungszeit	MINIMUM	-114.600	-55.700
von 6 Wochen .	MAXIMUM	111.900	84.250

DIFF5=DM5-DM6	MEAN	-12.999	-7.444
Dichteänderung	STD DEV	39.843	41.490
während der	MEDIAN	-4.000	-6.600
Ruhephase von	MINIMUM	-152.150	-94.200
12 Wochen	MAXIMUM	59.900	110.950

DIFF6=DM4-DM6	MEAN	15.624	21.620
Dichteänderung	STD DEV	35.578	32.612
während der	MEDIAN	22.150	24.100
Gesamtzeit von	MINIMUM	-100.650	-36.900
18 Wochen	MAXIMUM	78.900	96.750

Tabelle 13: Darstellung der Dichteänderung im Verlauf der Behandlung anhand der Differenzen aus den CT-Mittelwerten der beiden Schnitte durch die Lungenmittelfelder (DM4-6). Alle angegebenen Daten verstehen sich in Houndsfield-Einheiten. Im Kollektiv A sind 40 Fälle berücksichtigt, im Kollektiv B 35.

VARIABLE	GRUPPE	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
DM1 (0 Gy)	A	-1.131	25.654	-0.76	45.1 %
	B	3.339	25.340		
DM2 (60 Gy)	A	-27.527	39.020	-0.42	67.4 %
	B	-23.859	35.828		
DM3 (18 Wo)	A	-14.111	23.811	-0.07	94.7 %
	B	-13.694	29.835		
DM4 (0 Gy)	A	-1.485	26.960	-1.00	31.9 %
	B	4.250	21.855		
DM5 (60 Gy)	A	-30.107	39.533	-0.60	55.0 %
	B	-24.814	36.270		
DM6 (18 Wo)	A	-17.108	21.184	0.05	96.4 %
	B	-17.370	27.985		

Tabelle 14: Vergleich beider Kollektive bzgl. der DM-Werte anhand des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben (73 Freiheitsgrade). Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Hounsfield-Einheiten angegeben.

Kollektiv A: 40 Fälle Kollektiv B: 35 Fälle

Die Variablen DM1-3 repräsentieren die Mittelwerte aus den 4 CT-Schnitten je Untersuchungszeitpunkt, die Variablen DM4-6 die entsprechenden Werte der Lungenmittelfelder.

VARIABLE	GRUPPE	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
DIFF1	A	26.396	39.209		
(0Gy/60Gy)	B	27.198	34.830	-0.09	92.6 %
DIFF2	A	-13.416	39.165		
(60Gy/18Wo)	B	-10.165	35.575	-0.37	70.9 %
DIFF3	A	12.980	36.533		
(0Gy/18Wo)	B	17.033	33.617	-0.50	62.0 %
DIFF4	A	28.622	42.145		
(0Gy/60Gy)	B	29.064	33.651	-0.05	96.1 %
DIFF5	A	-12.998	39.843		
(60Gy/18Wo)	B	-7.444	41.490	-0.59	55.6 %
DIFF6	A	15.623	35.578		
(0Gy/18Wo)	B	21.619	32.612	-0.76	45.2 %

Tabelle 15: Vergleich beider Kollektive bzgl. der CT-Variablen DIFF1-6 (Dichteänderung im Behandlungsverlauf) anhand des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben. Mittelwerte und Standardabweichungen verstehen sich in Hounsfield-Einheiten.

Kollektiv A: 40 Fälle Kollektiv B: 35 Fälle

Die DIFF-Werte berechnen sich als Differenz zweier DM-Werte (=Mittelwerte aus 4 bzw. 2 CT-Schnitten).

3.4. Lungen-Perfusionsszintigraphie

Die Abbildung 16 zeigt den graphischen Verlauf der Werte des Counts-(Impuls)-Quotienten (Quotient aus Counts rechte Lunge/Counts linke Lunge) während des Beobachtungszeitraums von 18 Wochen. Auf der Ordinate ist der Impulsquotient CQ aufgetragen und auf der Abszisse die Zeit. In beiden Gruppen (Gruppe 1=A=Hyperthermie + Radiotherapie, Gruppe 2=B=alleinige Radiotherapie) fällt der CQ-Wert in den meisten Fällen in den ersten sechs Wochen der Behandlung ab und zeigt nach 18 Wochen bei den meisten Tieren wieder einen Anstieg. Der Ausgangswert wird jedoch nicht erreicht. Die Streuung der Werte ist in beiden Kollektiven auffallend groß. Die Werte der zusätzlich hyperthermierten Gruppe A steigen in der Ruhephase etwas stärker an als in der nur bestrahlten Gruppe B.

Die Änderung der Gipfelverhältnisse (GV1-GV6) im Verlauf der Behandlung ist in der Abbildung 17 graphisch dargestellt. Auch bei dieser zweiten Auswertemodalität der Perfusions-szintigramme zeigt sich eine große Streubreite der Meßwerte. Bei den meisten Tieren in beiden Kollektiven ist ein Abfall des GV-Wertes zum Bestrahlungsende hin (6 Wochen) zu erkennen. Nach der 12wöchigen Ruhephase ist bei den meisten Verlaufskurven ein Anstieg des Gipfelverhältnisses zu verzeichnen. In der Hyperthermiegruppe liegen die Werte am Ende der Beobachtungszeit etwas über jenen der nur bestrahlten Gruppe. Die Ausgangswerte werden aber kaum erreicht.

Die Tabelle 16 gibt eine Aufstellung der statistischen Parameter Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der CQ-Werte und deren Verlauf für den gesamten Beobachtungszeitraum für die Tiere beider Kollektive wieder. In beiden Therapiegruppen wurden 32 Fälle in die Berechnungen einbezogen. Nur für diese waren alle Perfusionsszintigramme der sechs Untersuchungen auswertbar.

Der Mittelwert in Gruppe A sinkt von 1.178 kontinuierlich bis zum Bestrahlungsende auf 1.004 ab (CQ5) und steigt danach während der Ruhephase wieder auf 1.037 an (CQ6).

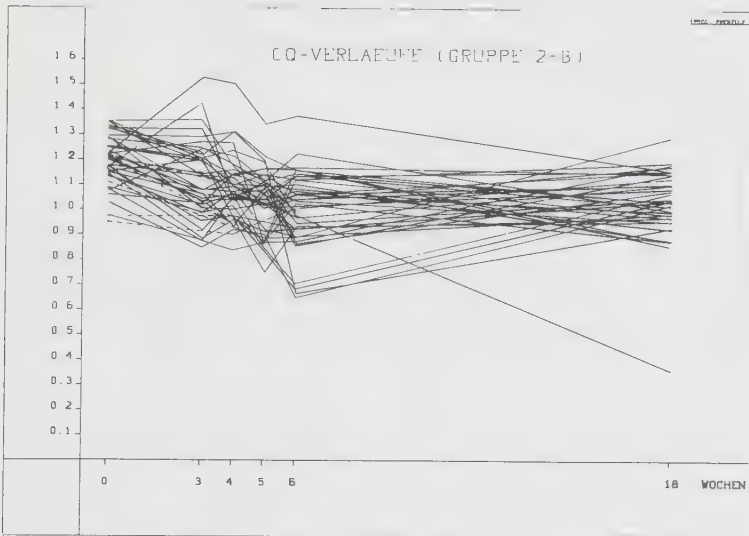
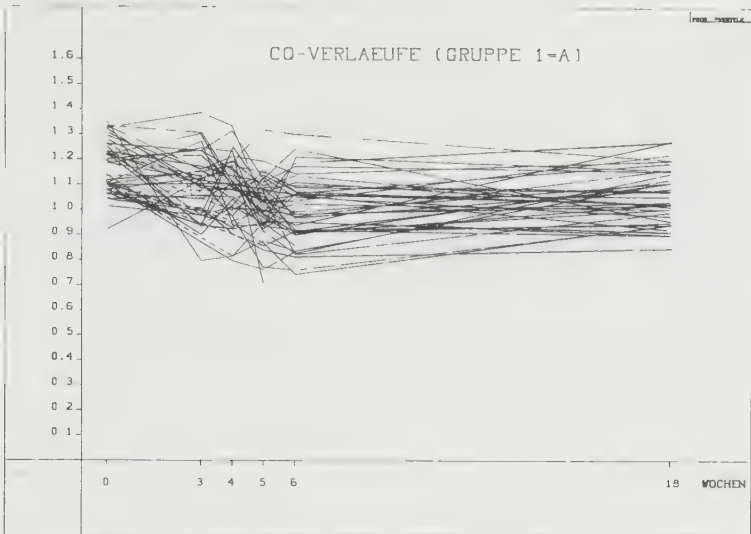


Abbildung 16: Verlauf der CQ-werte getrennt nach Gruppen. Die Ordinate gibt den Quotienten Counts rechte Lunge/Counts linke Lunge wieder, die Abszisse gibt die Zeit an.

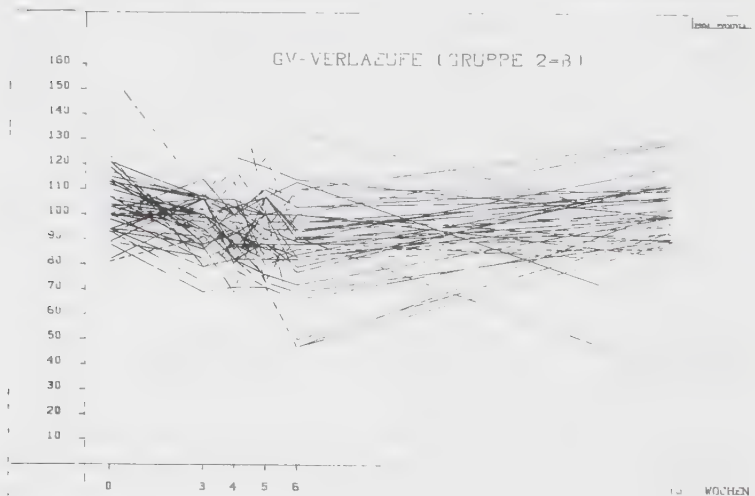
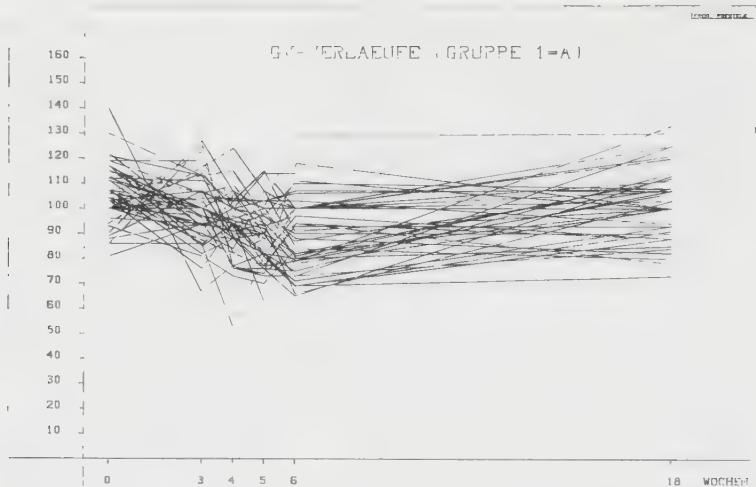


Abbildung 17: Verlauf der Gipfelverhältnisse (GV1-6) getrennt nach Gruppen. Die Ordinate gibt das Gipfelverhältnis re./li. in % an, auf der Abszisse ist die Zeit aufgetragen.

Der Medianwert verhält sich ähnlich und die Standardabweichungen schwanken zwischen 10,6 und 13,8 %.

Im Kollektiv B fällt der Mittelwert von 1.205 (CQ1) auf 1.020 zum Bestrahlungsende hin ab; nach 18 Wochen liegt er mit 1.006 sogar noch etwas tiefer. Die Medianwerte verlaufen dazu wieder weitgehend parallel; die Standardabweichungen schwanken von 10,2 bis 16,8 %. Auffallend ist der extrem niedrige Wert für das Minimum mit 0.362 nach 18 Wochen.

Die statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) für die Gipfelverhältnisse GV1-6 getrennt nach Kollektiven finden sich in der Tabelle 17.

In Gruppe A betrug die Fallzahl 32, in Gruppe B 31.

Unter der Radiotherapie sinkt der Mittelwert in Gruppe A von 105.56 (GV1) auf 87.84 (GV5) ab, in Gruppe B von 103.87 auf 88.74. Die Medianwerte laufen dazu parallel. Nach 18 Wochen ist der Mittelwert in beiden Gruppen wieder angestiegen, in Gruppe A auf 99.87, in Gruppe B auf 98.09.

Die große Streubreite der GV-Werte wird durch die zwischen 10 und 20 % liegenden Standardabweichungen verdeutlicht.

Die Abbildungen 18 und 19 geben den graphischen Verlauf der Mittelwerte der CQ-Werte (vgl. Tbl. 16!) und der Mittelwerte der GV-Werte (vgl. Tbl. 17!) wieder. Es zeigt sich das schon oben beschriebene Verhalten der Werte mit einem Abfall während der Therapie und einem Anstieg nach der Therapie bei geringen Unterschieden zwischen beiden Gruppen.

Wegen der großen Standardabweichungen wurden die Fehlerbalken ($\bar{x} \pm 2s$) nicht eingezeichnet.

In der Tabelle 18 sind die Werte der statistischen Parameter (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) für die Reaktionsflächen F1-F4 über den CQ-Verlaufskurven (vgl. Abb. 9!) aufgeführt. Die Negativität der Werte hat nur rechentechnische Relevanz. In beiden Therapiegruppen wurden nur die Fälle berücksichtigt, bei denen alle sechs Szintigramme auswertbar waren; dies waren jeweils 32 Versuchstiere je Kollektiv.

Die Mittel- und Medianwerte der vier Reaktionsflächen F1-F4 sind stets negativ, wobei das nur bestrahlte Kollektiv B jeweils den kleineren Wert aufweist. Das bedeutet, daß, maßstabsgetreu über den gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Wochen gesehen, die CQ-Verlaufskurven (vgl. S.49) des nur bestrahlten Kollektivs B offensichtlich etwas starker absinken als die des zusätzlich hyperthermierten Kollektivs A, und sich somit für Gruppe B betragsmäßig größere durchschnittliche Reaktionsflächen (vgl. S. 26) errechnen. Auffallend ist auch hier die große Streubreite der ermittelten Daten für beide Gruppen.

Der statistische Vergleich der Impulsquotienten- und Gipfelverhältnis-Werte beider Kollektive wurde mittels des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben durchgeführt. Das Ergebnis ist in der Tabelle 19 dargestellt. Die Fallzahl betrug in Gruppe A jeweils 32, in Gruppe B für die CQ-Werte 32, für die GV-Werte 31. Die ermittelten Irrtumswahrscheinlichkeiten (2-Tail Prob.) lagen nie unter 29,4 % (GV4), was somit statistisch signifikante Ergebnisse ausschließt.

Die Tabelle 20 zeigt den statistischen Vergleich der beiden Therapiegruppen bzgl. der Reaktionsflächen F1-F4, der mittels des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben erfolgte. In beiden Kollektiven wurden 32 Kaninchen berücksichtigt. Obwohl die Mittelwerte des hyperthermierten Kollektivs A in allen vier Berechnungen betragsmäßig kleiner sind als die des Vergleichskollektivs B, liegen die Irrtumswahrscheinlichkeiten zu hoch, um statistisch signifikante Ergebnisse erwarten zu lassen.

In der Tabelle 21 ist der statistische Vergleich der CQ-Differenzen K1-K5 beider Kollektive wiedergegeben. Bei einer Fallzahl von jeweils 32 pro Kollektiv fand der Student-t-Test für unverbundene Stichproben Anwendung.

Die errechneten Irrtumswahrscheinlichkeiten für den zweiseitigen Test liegen allesamt nicht im statistisch signifikanten Bereich. Lediglich beim Wert K4 (CQ-Änderung im gesamten Beobachtungszeitraum) liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit

VARIABLE	PARAMETER	KOLLEKTIV A	KOLLEKTIV B
CQ1 bei 0 Gy	MEAN	1.178	1.205
	STD DEV	0.109	0.102
	MEDIAN	1.201	1.201
	MIN/MAX	0.921/1.352	0.977/1.353
CQ2 bei 30 Gy	MEAN	1.112	1.122
	STD DEV	0.136	0.168
	MEDIAN	1.123	1.081
	MIN/MAX	0.797/1.386	0.849/1.530
CQ3 bei 40 Gy	MEAN	1.092	1.095
	STD DEV	0.120	0.133
	MEDIAN	1.100	1.061
	MIN/MAX	0.815/1.334	0.839/1.505
CQ4 bei 50 Gy	MEAN	1.021	1.035
	STD DEV	0.106	0.132
	MEDIAN	1.028	1.039
	MIN/MAX	0.773/1.318	0.751/1.343
CQ5 bei 60 Gy	MEAN	1.004	1.020
	STD DEV	0.138	0.168
	MEDIAN	0.984	1.042
	MIN/MAX	0.744/1.301	0.650/1.375
CQ6 bei 18 Wo.	MEAN	1.037	1.008
	STD DEV	0.106	0.149
	MEDIAN	1.024	1.024
	MIN/MAX	0.849/1.274	0.362/1.194

Tabelle 16: Statistische Daten der CQ-Werte unter Berücksichtigung der Fälle, für die alle sechs Szintigramme auswertbar waren.

Fallzahl in beiden Kollektiven: 32

VARIABLE	PARAMETER	KOLLEKTIV A	KOLLEKTIV B
GV1 bei 0 Gy	MEAN	105.563	103.870
	STD DEV	12.682	14.405
	MEDIAN	106.000	103.000
	MIN/MAX	81/140	82/156

GV2 bei 30 Gy	MEAN	99.625	97.903
	STD DEV	13.285	13.785
	MEDIAN	98.500	100.000
	MIN/MAX	67/127	69/142

GV3 bei 40 Gy	MEAN	91.656	94.677
	STD DEV	12.001	17.036
	MEDIAN	93.500	92.000
	MIN/MAX	53/109	69/155

GV4 bei 50 Gy	MEAN	88.312	91.548
	STD DEV	9.783	14.167
	MEDIAN	89.000	90.000
	MIN/MAX	73/103	71/123

GV5 bei 60 Gy	MEAN	87.843	88.742
	STD DEV	16.112	19.768
	MEDIAN	85.500	90.000
	MIN/MAX	65/129	47/133

GV6 bei 18 Wo.	MEAN	99.875	98.096
	STD DEV	15.111	17.100
	MEDIAN	100.000	100.000
	MIN/MAX	73/133	38/130

Tabelle 17: Statistische Daten der Gipfelverhältnisse GV1-6 (Maximum rechte Lunge/Maximum linke Lunge). Alle Angaben verstehen sich in Prozent. In die Berechnungen gingen nur Fälle mit allen 6 GV-Werten ein, im Kollektiv A 32, im Kollektiv B 31 Fälle.

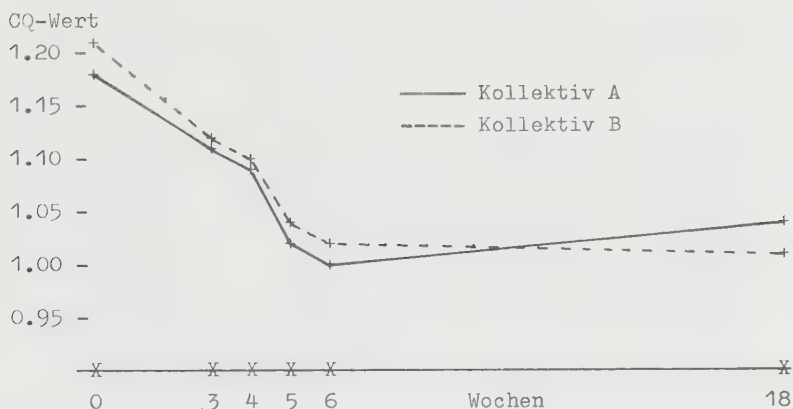


Abbildung 18: Verlauf der CQ-Mittelwerte aus Tbl. 16
Fallzahl je Kollektiv: 32

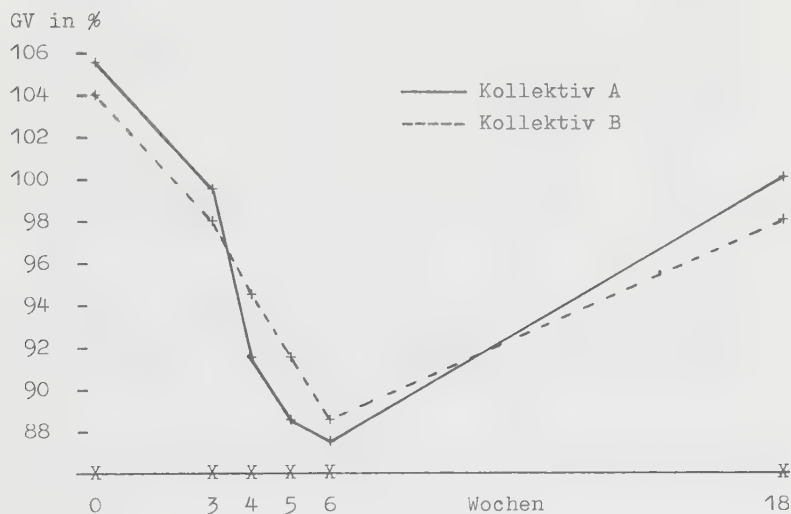


Abbildung 19: Graphischer Verlauf der GV-Mittelwerte je Kollektiv analog Tbl. 17 (im Kollektiv A 32, im Kollektiv B 31 Tiere berücksichtigt).

VARIABLE	PARAMETER	KOLLEKTIV A	KOLLEKTIV B
F1 =	MEAN	-0.033	-0.042
Integral	STD DEV	0.077	0.069
von 0 Gy	MEDIAN	-0.014	-0.051
bis 30 Gy	MIN/MAX	-0.277/0.098	-0.140/0.152
F2 =	MEAN	-0.121	-0.138
Integral	STD DEV	0.127	0.121
von 30 Gy	MEDIAN	-0.133	-0.151
bis 60 Gy	MIN/MAX	-0.470/0.157	-0.349/0.207
F3 =	MEAN	-0.158	-0.192
Integral	STD DEV	0.127	0.144
von 60 Gy	MEDIAN	-0.160	-0.176
bis 18 Wo.	MIN/MAX	-0.457/0.082	-0.584/0.097
F4 =	MEAN	-0.313	-0.373
Integral	STD DEV	0.308	0.279
von 0 Gy	MEDIAN	-0.297	-0.380
bis 18 Wo.	MIN/MAX	-1.171/0.337	-0.760/0.400

Tabelle 18: Statistische Daten der Reaktionsflächen F1-4 (Integrale über den C₂-Verlaufskurven), berechnet für die Tiere, bei denen alle Werte vorhanden waren (32 Fälle je Therapiegruppe).

VARIABLE	GRUPPE	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
CQ1	A	1.178	0.109		
bei 0 Gy	B	1.205	0.102	-1.02	31.0 %
CQ2	A	1.112	0.120		
bei 30 Gy	B	1.121	0.168	-0.25	80.1 %
CQ3	A	1.092	0.120		
bei 40 Gy	B	1.095	0.133	-0.10	92.4 %
CQ4	A	1.021	0.106		
bei 50 Gy	B	1.035	0.132	-0.47	63.8 %
CQ5	A	1.003	0.138		
bei 60 Gy	B	1.020	0.168	-0.43	66.9 %
CQ6	A	1.037	0.106		
bei 18 Wo.	B	1.006	0.149	0.96	33.9 %
GV1	A	105.62	12.59		
bei 0 Gy	B	103.67	14.44	0.57	57.0 %
GV2	A	99.62	13.28		
bei 30 Gy	B	97.90	13.78	0.50	61.5 %
GV3	A	91.65	12.00		
bei 40 Gy	B	94.67	17.03	-0.82	41.8 %
GV4	A	88.31	9.78		
bei 50 Gy	B	91.54	14.16	-1.06	29.4 %
GV5	A	87.84	16.11		
bei 60 Gy	B	88.74	19.76	-0.20	84.4 %
GV6	A	99.65	14.93		
bei 18 Wo.	B	98.09	17.10	0.39	70.1 %

Tabelle 19: Vergleich der CQ- und GV-Werte beider Kollektive mittels des T-Testes für unverbundene Stichproben (vgl. Tbl. 16 und 17!).

VARIABLE	GRUPPE	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
F1	A	-0.0332	0.077	0.48	63.6 %
(0 Gy-30 Gy)	B	-0.0419	0.069		
F2	A	-0.1214	0.127	0.55	58.7 %
(30 Gy-60 Gy)	B	-0.1383	0.121		
F3	A	-0.1580	0.127	1.01	31.5 %
(60 Gy-18 Wo)	B	-0.1923	0.144		
F4	A	-0.3126	0.308	0.81	41.8 %
(0 Gy-18 Wo)	B	-0.3726	0.279		

Tabelle 20: Statistischer Vergleich beider Therapiegruppen bzgl. der Reaktionsflächen F1-4 über den CQ-Verlaufskurven mittels des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben. Fallzahl in beiden Kollektiven: 32

mit 14,4 % deutlich niedriger als bei den anderen CQ-Differenzen. Der Mittelwert im hyperthermierten Kollektiv A ist um rund 0.0582 kleiner als der des nur Bestrahlten Kollektivs B.

VARIABLE	GRUPPE	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
K1 (CQ1-CQ2)	A	0.0664	0.153		
	B	0.0838	0.139	-0.48	63.6 %
K2 (CQ2-CQ5)	A	0.1084	0.134		
	B	0.1015	0.173	0.18	86.0 %
K3 (CQ5-CQ6)	A	-0.0337	0.125		
	B	0.0140	0.215	-1.08	28.8 %
K4 (CQ1-CQ6)	A	0.1411	0.126		
	B	0.1993	0.183	-1.48	14.4 %
K5 (CQ1-CQ5)	A	0.1748	0.156		
	B	0.1853	0.175	-0.25	80.1 %

Tabelle 21: Statistischer Vergleich der CQ-Differenzen K1-5 mittels des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben. Fallzahl in beiden Kollektiven jeweils 32

K1 = Änderung des CQ-Wertes in den ersten drei Wochen der Bestrahlungsphase (0 Gy bis 30 Gy)

K2 = Änderung des CQ-Wertes in den zweiten drei Wochen der Bestrahlungsphase (30 Gy bis 60 Gy)

K3 = Änderung des CQ-Wertes in der 12wöchigen Ruhephase

K4 = Änderung des CQ-Wertes in der Gesamtbeobachtungszeit von 18 Wochen

K5 = Änderung des CQ-Wertes während der 6wöchigen Bestrahlungsphase (0 Gy bis 60 Gy)

3.5. Nachweis der Strahlenwirkung

Die Tabellen 22 und 23 zeigen den statistischen Vergleich der CQ-Werte innerhalb der einzelnen Kollektive. Zur Anwendung kam der t-Test für unverbundene Stichproben. Im Kollektiv A (Tbl. 22) zeigt sich nach 3 Wochen Radiatio (CQ1/CQ2) noch kein gravierender Unterschied gegenüber den Ausgangswerten; die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 20 %. Das Kollektiv B weist dagegen schon nach 3 Wochen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.3 % ein hochsignifikantes Ergebnis auf. Nach 6 Wochen Bestrahlung (CQ1/CQ5) ist in beiden Therapiegruppen die Strahlenwirkung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0.1 % nachweisbar. Auch über den gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Wochen bleibt die Strahlenwirkung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0.1 % statistisch hochsignifikant (CQ1/CQ6). In der Ruhephase der Versuchstiere (CQ5/CQ6) lassen sich keine besonders auffälligen Befunde erheben.

Den Versuch, die Wirkung der Bestrahlung anhand der computertomographischen Daten DM1-3 aufzuzeigen, geben die Tabellen 24 und 25 für beide Kollektive wieder. In beiden Gruppen zeigt sich nach der 6wöchigen Bestrahlung (DM1/DM2) ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten bei Versuchsbeginn: Im zusätzlich hyperthermierten Kollektiv A mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.3% und im nur bestrahlten Kollektiv B mit weniger als 0.1 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

Offensichtliche Unterschiede bestehen wohl auch zwischen den Ausgangswerten und jenen am Ende des Beobachtungszeitraums (DM1/DM3). In beiden Gruppen liegen die Irrtumswahrscheinlichkeiten nämlich mit 2.3 % (A) bzw. 0.9 % (B) deutlich unter dem 5 %-Niveau. Beim Vergleich der CT-Werte nach Bestrahlung (DM2) und jenen 12 Wochen später (DM3) läßt sich mit dem T-Test kein signifikantes Ergebnis erzielen.

Aus den Tbl. 22-25 kann man ablesen, daß die hyperthermierten Tiere (A) in beiden Untersuchungsmethoden die Tendenz erkennen lassen, daß sie etwas geringere radiogene Lungenveränderungen davontragen als das Vergleichskollektiv.

VARIABLE	CASES	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
CQ1 (0 Gy)	32	1.1785	0.109	2.46	20.0 %
CQ2 (30 Gy)		1.1120	0.136		
CQ1 (0 Gy)	32	1.1785	0.109	6.36	< 0.1 % ++
CQ5 (60 Gy)		1.0036	0.138		
CQ1 (0 Gy)	32	1.1785	0.109	6.34	< 0.1 % ++
CQ6 (18 Wo.)		1.0373	0.106		
CQ5 (60 Gy)	32	1.0036	0.138	-1.52	13.9 %
CQ6 (18 Wo.)		1.0373	0.106		

Tabelle 22: Darstellung der Strahlenwirkung im Kollektiv A anhand eines Vergleichs der CQ-Werte mittels des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben.

++ statistisch hochsignifikant (1 %-Niveau)

VARIABLE	CASES	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
CQ1 (0 Gy)	31	1.2069	0.103	3.20	0.3 % ++
CQ2 (30 Gy)		1.1270	0.168		
CQ1 (0 Gy)	31	1.2069	0.103	5.76	< 0.1 % ++
CQ5 (60 Gy)		1.0309	0.159		
CQ1 (0 Gy)	31	1.2069	0.103	6.05	< 0.1 % ++
CQ6 (18 Wo.)		1.0049	0.151		
CQ5 (60 Gy)	31	1.0309	0.159	0.70	49.0 %
CQ6 (18 Wo.)		1.0049	0.151		

Tabelle 23: Darstellung der Strahlenwirkung im Kollektiv B anhand eines Vergleichs der CQ-Werte mittels des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben.

++ statistisch hochsignifikant (1 %-Niveau)

2-Tail Prob. = Irrtumswahrscheinlichkeit für den zweiseitigen Test

VARIABLE	CASES	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
DM1 (0 Gy)	32	-0.131	28.00	3.26	0.3 % ++
DM2 (60 Gy)		-25.024	41.62		
DM1 (0 Gy)	32	-0.131	28.00	2.39	2.3 % +
DM3 (18 Wo)		-16.263	24.37		
DM2 (60 Gy)	32	-25.024	41.62	-1.25	22.1 %
DM3 (18 Wo)		-16.263	24.37		

Tabelle 24: Darstellung der Strahlenwirkung im Kollektiv A anhand eines Vergleichs der DM-Werte mittels des t-Testes für unverbundene Stichproben. Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Houndsfield-Einheiten angegeben.

+ statistisch signifikant (5 %-Niveau)

++ statistisch hochsignifikant (1 %-Niveau)

VARIABLE	CASES	MEAN	STD DEV	POOLED VARIANCE ESTIMATE	
				T-VALUE	2-TAIL PROB.
DM1 (0 Gy)	31	3.295	25.96	3.95	< 0.1 % ++
DM2 (60 Gy)		-20.954	35.73		
DM1 (0 Gy)	31	3.295	25.96	2.78	0.9 % ++
DM3 (18 Wo)		-13.914	29.77		
DM2 (60 Gy)	31	-20.954	35.73	-1.11	27.4 %
DM3 (18 Wo)		-13.914	29.77		

Tabelle 25: Darstellung der Strahlenwirkung im Kollektiv B anhand eines Vergleichs der DM-Werte mittels des t-Testes für unverbundene Stichproben. Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Houndsfield-Einheiten angegeben.

++ statistisch hochsignifikant (1 %-Niveau)

D. Diskussion

Das Verhalten des Lungenparenchyms während und nach der Einwirkung ionisierender Strahlen wurde von verschiedenen Autoren untersucht (2,3,4,12,14,16,17,26,29,37,38,72). Daß der Nachweis der Lungenveränderungen mit röntgenologischen, szintigraphischen und computertomographischen Methoden gelingt, bestätigten Hermann et al. 1980 durch ihre eigenen Untersuchungen (23). Die Perfusionsszintigraphie erwies sich zum Nachweis von Lungenparenchymveränderungen als die empfindlichste Untersuchungsmethode gegenüber der Computertomographie und der konventionellen Röntgendiagnostik. Und an der Überlegenheit der Computertomographie gegenüber der Röntgendiagnostik ergaben sich keine Zweifel. So fanden sich schon nach einer Applikation von 20 Gy erste Reaktionen im Lungenszintigramm.

Unser Ziel war es nicht, eine Vergleichsuntersuchung zu der von Hermann et al. (23) durchzuführen. Vielmehr wollten wir den Einfluß der Hyperthermie auf die Ausbildung der experimentellen Strahlenfibrose mit den gegebenen diagnostischen Möglichkeiten näher untersuchen. Hermanns Ergebnisse dienten uns dabei als Anhalt, zu welchen Zeitpunkten die einzelnen diagnostischen Maßnahmen am sinnvollsten einzusetzen waren. Im Folgenden sollen die einzelnen Ergebnisse der Untersuchungen kritisch betrachtet werden.

1. Gewichtskontrollen

Aus den erhobenen Gewichtsdaten geht deutlich hervor, daß während der 6wöchigen Bestrahlungsphase die zusätzlich hyperthermierten Kaninchen (Gruppe A) weniger an Gewicht zugenommen haben als das Vergleichskollektiv (Gruppe B; vgl. Tbl. 8 und 9!). Auch drei Monate nach Abschluß der Bestrahlung und Hyperthermie liegen die Gewichtswerte der hyperthermierten Tiere noch niedriger als die der Vergleichsgruppe (vgl. Abb. 12, S. 32), obwohl sich dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant absichern ließ.

Daraus läßt sich folgern, daß die zusätzliche Hyperthermie das Allgemeinbefinden und möglicherweise den Stoffwechsel

der Versuchstiere so stark beeinträchtigt, daß sie während der Therapie weniger an Gewicht zunehmen als das Vergleichskollektiv und dieses Gewichtsdefizit auch in der Nachbehandlungsphase nicht aufholen können. Wie weit hier neben den thermischen Wirkungen die Streßsituation der Therapieanwendung (30 Minuten Fixation in Rückenlagerung) einen Einfluß hat, ist unbekannt, zumal es dazu keine Untersuchungen gibt.

2. Röntgenaufnahmen des Thorax

Die von zwei Radiologen unabhängig voneinander beurteilten Thoraxaufnahmen (vor Therapiebeginn, nach Abschluß der Therapie mit 60 Gy und 3 Monate später) erbrachten insbesondere unter Berücksichtigung der Aufnahme, die 12 Wochen nach Bestrahlungsende angefertigt wurde, keinen statistisch faßbaren Unterschied zwischen den beiden Therapiekollektiven hinsichtlich der Häufigkeit der Lungenfibrose. Errechnet man die prozentuale Häufigkeit, mit der Fibrosezeichen im Röntgenbild der Kaninchen gesehen wurden, so ergeben sich für das hyperthermierte Kollektiv 15.4 %, für das Vergleichskollektiv 10.3 % bzw. 12.8 % je nach Untersucher.

Aufgrund dieser Resultate ergab sich der Schluß, daß die konventionelle Röntgendiagnostik eine zu grobe Methode darstellt, um schon gering ausgeprägte Strahlenfolgen an der Lunge nachweisen zu können. Als Ursachen dafür seien die geringen Volumina, die hohe Schichtdicke und die Atemverschieblichkeit der Lungen während der Aufnahme (hohe Atemfrequenz der Tiere) genannt.

3. Computertomographie des Thorax

Mittels des Student-t-Testes konnten wir für beide Therapiekollektive nach Ende der Bestrahlung (60 Gy) bzw. nach 18 Wochen die Strahlenwirkung an der rechten Lunge als statistisch signifikant aufzeigen (Tbl. 24,25). Die Computertomographie mit kurzen Scanzeiten erwies sich somit auch bei kleinen Versuchstieren als geeignet, strahlenbedingte Veränderungen am Lungenparenchym zu dokumentieren. Mitbedingt durch die großen Schwankungsbreiten bei allen erhobenen CT-Werten konnten zwischen den beiden Therapiegruppen keine

statistisch signifikanten Unterschiede herausgefiltert werden. Bei dem Vergleich der DIFF- und DM-Werte nach 18 Wochen beider Therapiegruppen miteinander zeigten die Tiere des zusätzlich hyperthermierten Kollektivs A stets geringere Dichtewerte als die nur bestrahlten der Gruppe B (vgl. Tbl. 11 und 12!).

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Fibrose in den Lungen der zusätzlich hyperthermierten Tiere weniger ausgeprägt sein könnte als in jenen der nur bestrahlten Gruppe. Dies ist jedoch statistisch nicht signifikant objektivierbar und kann nur als Tendenz gewertet werden. Es bleibt zu vermuten, daß die Hyperthermie in Kombination mit der Radiotherapie eher einen günstigen Effekt auf das gesunde Gewebe hat als einen zusätzlich toxischen. Offen bleibt dabei die Frage, wie dieses Ergebnis mit dem radiosensibilisierenden Effekt der Hyperthermie in Einklang zu bringen ist (vgl. S. 3!). Weitere Aufschlüsse diesbezüglich sind durch die Aufarbeitung der histologischen Präparate zu erwarten.

4. Lungen-Perfusionsszintigraphie

In beiden Therapiegruppen konnten wir nach Bestrahlungsende (60 Gy) bzw. nach 18 Wochen Beobachtungszeit strahlenbedingte Veränderungen am Lungengewebe statistisch hochsignifikant aufzeigen (Tbl. 22 u. 23). Die Strahlenwirkung war im Kollektiv B schon nach einer applizierten Dosis von 30 Gy vorhanden, während im zusätzlich hyperthermierten Kollektiv A der Nachweis zu diesem Zeitpunkt noch nicht gelang (Tbl. 22 u. 23). Diese Beobachtungen wurden mit der Computertomographie nicht gemacht. Damit erwies sich die Lungen-Perfusionsszintigraphie als geeignetste Methode, strahlenbedingte Veränderungen am Lungengewebe frühzeitig nachzuweisen.

Beim Vergleich beider Therapiegruppen bzgl. der ermittelten Werte Countsquotient, Gipfelverhältnis und Reaktionsfläche (Tbl. 19 u. 20) konnten wir keine statistisch signifikanten Ergebnisse errechnen, was in Anbetracht der großen Streubreite der Meßwerte nicht weiter verwunderlich ist. Aufgrund der Beurteilung der Werte des Countsquotienten (CQ) für die verschiedenen Therapieabschnitte sowie den gesamten

Therapieverlauf und die Nachbeobachtungszeit ergeben sich diese Schlußfolgerungen:

- In der Gruppe der zusätzlich hyperthermierten Tiere läßt sich szintigraphisch nach 3 Wochen noch keine Änderung der Lungenfunktion im Vergleich zu den nur bestrahlten Tieren beobachten.
- Bei dem Vergleich der CQ-Werte bei Therapieabschluß und drei Monate später ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen errechnen.
- Sicher ist jedoch, daß in der hyperthermierten Tiergruppe die radiogene Fibrose durch die Hyperthermie nicht verstärkt wurde, wie es eigentlich bei der simultanen Anwendung von Hyperthermie und Radiotherapie zu erwarten wäre.
- Bei Therapieabschluß (60 Gy) zeigten die Lungenfunktionsprüfungen etwa gleiche Werte des Countsquotienten in beiden Therapiekollektiven.
- Drei Monate später dagegen fanden sich in der Gruppe der zusätzlich hyperthermierten Kaninchen bessere Werte als in der Gruppe der alleinigen Bestrahlung mit 60 Gy (vgl. Tbl. 21!).

Diesen Trend, daß die zusätzlich hyperthermierten Tiere etwas geringere radiogene Lungenveränderungen als die nur bestrahlten Tiere davonzutragen scheinen, konnten wir sowohl in den computertomographischen wie in den szintigraphischen Befunden nachweisen. Gleichartige Untersuchungen sind in der Literatur bisher nicht bekannt.

E. Zusammenfassung

Im Tierversuch wurde der Einfluß der lokalen Hyperthermie auf die experimentell erzeugte Strahlenfibrose der Kaninchenlunge mittels Computertomographie, Lungen-Perfusions-szintigraphie und konventioneller Röntgen-Thoraxaufnahme untersucht.

In einer randomisierten Studie wurden 89 Kaninchen zwei Therapiegruppen zugeteilt. In beiden Kollektiven wurde die rechte Lunge der Tiere fraktioniert mit 60,00 Gy (5x200 rad/Woche) bestrahlt (Linearbeschleuniger Mevatron 67/Siemens). Bei den Tieren des Kollektivs A wurde zusätzlich die rechte Lunge 3x30 Minuten/Woche lokal hyperthermiert (Kondensatorfeldmethode bei 13,56 MHz). Vor, während und direkt nach der 6wöchigen Therapiephase wurden die Tiere gewogen und mit den oben genannten diagnostischen Verfahren untersucht. Zusätzlich erfolgte drei Monate nach Bestrahlungsende eine Nachuntersuchung der Tiere.

Die Auswertungen ergaben folgende Ergebnisse:

- Gewichtskontrollen

1. Während der Behandlung nahmen die zusätzlich hyperthermierten Tiere signifikant weniger an Gewicht zu als die nur bestrahlten. Ob dies einem Streßeffekt unter der Hyperthermie oder einer Stoffwechselhemmung durch Hyperthermie zuzuschreiben ist, bleibt offen.
2. In der Nachbehandlungsphase nahmen beide Gruppen gleichmäßig an Gewicht zu.
3. Die zusätzlich hyperthermierten Tiere konnten ihr Gewichtsdefizit gegenüber der nur bestrahlten Gruppe während der Ruhephase nicht kompensieren.

- Röntgenaufnahmen der Lungen

Die Röntgendiagnostik mittels Lungenaufnahmen erwies sich methodisch als zu grob, um qualitative Aussagen über eine sich entwickelnde Lungenfibrose unter der Therapie und danach geben zu können.

- Computertomogramme der Lungen

1. Nach Behandlungsabschluß hat die Dichte der Lungen in beiden Therapiekollektiven signifikant zugenommen.
2. Unterschiede bestehen zu diesem Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen nicht.
3. Drei Monate nach Therapieabschluß nehmen die Dichtewerte in den Lungen beider Kollektive wieder ab.
4. Ein signifikanter Unterschied der Dichtewerte nach 18 Wochen in beiden Therapiegruppen besteht nicht. Die zusätzlich hyperthermierte Gruppe zeigt jedoch die Tendenz, daß ihre Dichtewerte deutlicher abnehmen als in der nur bestrahlten Gruppe.

- Perusionsszintigraphie der Lungen

1. Bereits drei Wochen nach Therapiebeginn (30 Gy eingestrahlte Dosis) läßt sich im Kollektiv B der Strahleneffekt nachweisen, während dies in der zusätzlich hyperthermierten Gruppe nicht der Fall ist.
2. Bei Therapieabschluß zeigen beide Kollektive keine nennenswerten Differenzen in der Perfusionsstörung der behandelten Lungen.
3. Dieser Befund änderte sich drei Monate nach Therapieabschluß. Die Perfusionsstörungen waren in der zusätzlich hyperthermierten Gruppe etwas weniger ausgeprägt als in der nur bestrahlten Gruppe. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht objektiviert werden.

Schlußfolgerungen:

Aus allen Untersuchungen dieser tierexperimentellen Studie ergeben sich einige Schlußfolgerungen:

1. Die Hyperthermie in Kombination mit der Radiotherapie führte in diesen tierexperimentellen Untersuchungen zu einer geringeren Gewichtszunahme der zusätzlich hyperthermierten Tiere gegenüber den nur bestrahlten.
2. Die Lungen-Perfusionsszintigraphie war gegenüber Computertomographie und Röntgenaufnahmen der Lungen die sensibelste Untersuchungstechnik zur Objektivierung von

Dichteänderungen (Pneumonitis, Lungenfibrose) des Lungenparenchyms infolge Bestrahlung und der Kombination von Hyperthermie und Radiotherapie.

3. Drei Wochen nach Therapiebeginn ließ sich szintigraphisch in der nur bestrahlten Gruppe ein Therapieeffekt nachweisen, während dies in der zusätzlich hyperthermierten Gruppe nicht möglich war.
4. Nach Therapieabschluß bestanden kaum Unterschiede in den Meßwerten von Computertomographie und Szintigraphie für beide Therapiegruppen.
5. Drei Monate nach Therapieabschluß zeigten die Auswertungen von Computertomographie und Szintigraphie eine Tendenz besserer Werte für die zusätzlich hyperthermierte Gruppe gegenüber der nur bestrahlten. Rechnerisch ließ sich jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen.

Als Fazit unserer Experimente konnten wir feststellen, daß die Kombination von Radiotherapie und gleichzeitiger Hyperthermie am Lungengewebe der Versuchstiere zumindest keine stärkere Strahlenfibrose erzeugt als die alleinige Strahlentherapie. Ob der Hyperthermie ein zusätzlicher protektiver Effekt hinsichtlich der Ausbildung radiogener Lungenschäden zugesprochen werden kann, muß durch weitere experimentelle Untersuchungen abgeklärt werden.

F. Literaturverzeichnis

1. Alfieri, A. A., Hahn, E. W., Kim, J. H.: The relationship between the time of fractionated and single doses of radiation and hyperthermia on the sensitization of an in vivo mouse tumor. Cancer 36: 893-903 (1975).
2. Alth, G., Ogris, E.: Lungenszintigraphische Langzeitbeobachtungen bei postoperativer Bestrahlung der Mammaregion. Strahlentherapie 149: 41 (1975).
3. Bublitz, G.: Klinische Beobachtungen bei Strahlenschäden, Verh. DTSCH. GES. Kreislaufforsch. 56: 188-191 (1974).
4. Castrup, W., Wannenmacher, M.: Die Strahlenpneumonitis nach Hochvolttherapie des Mammakarzinoms. Röntgenblätter 30: 182-187 (1977).
5. Cavaliere, R., Ciocatto, E. C., Giovanelli, B. C. et al.: Selective heat sensitivity of cancer cells: biochemical and clinical studies. Cancer 20: 1351-1381 (1967).
6. Connor, W. G., Gerner, E. W., Miller, R. C., Boone, M.: Prospects for hyperthermia in human cancer therapy, II. Implications of biological and physical data for applications of hyperthermia in man. Radiology 123: 497-503 (1977).
7. Crile, G.: Heat as an adjunct to the treatment of cancer - experimental studies - Cleveland Clinic Quarterly 28: 75-89 (1961).
8. Crile, G.: The effects of heat and radiation on cancers implanted into the feet of mice. Cancer Res. 23: 372-380 (1963).
9. Dewey, W. C., Hopwood, L. E., Sapareto, S. A., Gerweck, L. E.: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. Radiology 123: 463-474 (1977).
10. Dickson, J. A., Shah, S. A.: Tumor eradication in the rabbit by radiofrequency heating. Cancer Res. 37: 2162-2169 (1977).

11. Doss, J. D.: Use of RF-fields to produce hyperthermia in animal tumors. In: Streffer, C. (Hrsg): Proceedings of the International Symposium on Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation, Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, S. 226-227 (1978).
12. Eger, W., Gregl, A.: Die Strahlenpneumonitis. Hippokrates-Verlag, Stuttgart (1965).
13. Engelstad, R. B.: Über die Reaktion der Lunge auf Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 52: 299 (1935).
14. Evans, J. C.: Time-dose relationship of radiation; fibrosis of lung. Radiology 74: 104 (1960).
15. Field, S. B., Hume, S. P., Law, M. P., Myers, R.: The response of tissues to combined hyperthermia and x-rays Br. J. Radiol. 50: 129-134 (1977).
16. Gimes, B.: Die Strahlenpneumonitis als Komplikation der Strahlenbehandlung des Mamma-Ca. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 108: 638-643 (1969).
17. Gross, N. J.: Pulmonary effects of radiation therapy. Ann. Intern. Med. 86: 81-92 (1977).
18. Guy, A. W.: Physical aspects of the electromagnetic heating of tissue volume. In: Streffer, C. (Hrsg): Proceedings of the International Symposium on Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation, Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, S. 179-192 (1978).
19. Guy, A. W., Lehman, J. F., Stonebridge, J. B.: Therapeutic applications of electromagnetic power. Proceedings of the IEEE 62: 55-75 (1974).
20. Harisiadis, L., Sung, D., Hall, E. J.: Thermal tolerance and repair of thermal damage by cultured cells. Radiology 123: 505-509 (1977).
21. Har-Kedar, I., Bleeher, N. M.: Experimental and clinical aspects of hyperthermia applied to the treatment of cancer with special reference to the role of ultrasonic and microwave heating. Adv. Radiat. Biol. 6: 229-266 (1976).

22. Herbst, M., Sauer, R.: First clinical results of local heating in combination with irradiation. In: Arcangeli, G., Mauro, F. (Hrsg): Proceedings of the 1st Meeting of European Group of Hyperthermia in Radiation Oncology, Masson Milano, S. 267-275 (1980).
23. Hermann, H.J., Wetzell, E., Heller, M., Hofmann, W.: Vergleichende Untersuchungen (Computertomographie, Röntgendiagnostik, Szintigraphie) zum Nachweis strahlenbedingter Veränderungen der Lunge. Strahlentherapie 156: 248-252 (1980).
24. Holsten, R., Stender, H. S.: Die Wirkung von 180-kV-Röntgenstrahlen, Kobalt-60-Gammastrahlen und 17 MeV schnellen Elektronen auf das Lungengewebe. Strahlentherapie 133: 34 (1966).
25. Johnson, C. G., Guy, A. W.: Nonionizing electromagnetic wave effects in biological materials and systems. Proceedings of the IEEE 60: 692-717 (1972).
26. Johnson, P. M., Sagerman, R. H., Jacox, H. W.: Changes in pulmonary arterial perfusion due to intrathoracic neoplasia and irradiation of the lung. Am. J. Röntgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 102: 637-644 (1968).
27. Joshi, D. S., van der Schueren, E., Dyes, B. F., Barendsen, G. W.: Factors influencing the interaction between hyperthermia and ionizing radiation with respect to mammalian cell reproductive death. Int. J. Radiat. Biol. 29: 184 (1976).
28. Kim, J. H., Kim, S. H., Hahn, E.: Thermal enhancement of the radiosensitivity using cultured normal and neoplastic cells. Am. J. Roentgenol. 121: 860-864 (1974).
29. Kojima, K., Tachikawa, S.: Pathological studies on radiation pneumonitis. Acta Pathol. Jap. 17: 330-341 (1968).
30. Krause, W.: Die Entwicklung von Strahlern für den UHF-Bereich (433,92 MHz) unter besonderer Berücksichtigung der Anregung von Hohlleiterwellen im Körper. Elektromedizin 13.2 (1968).

31. Law, M. P., Ahier, R. G., Field, S. B.: The response of mouse skin to combined hyperthermia and x-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* 32: 153-163 (1977).
32. Leith, J. T., Miller, R. C., Gerner, E. W., Boone, M.: Hyperthermic potentiation. Biological aspects and applications to radiation therapy. *Cancer* 39: 766-779 (1977).
33. Li, G. C., Evans, R. G., Hahn, G. M.: Modification and inhibition of repair of potential lethal x-ray damage by hyperthermia. *Radiat. Res.* 67: 491-550 (1976).
34. Marmor, J., Nager, C., Hahn, G. M.: Tumor regression and immune recognition after localised ultrasound heating. *Radiat. Res.* 70: 633 (1977).
35. McIntosh, W. C., Spitz, S.: Study of radiation pneumonitis. *Amer. J. Roentgenol.* 41: 605 (1949).
36. Mondovi, B., Strom, R., Rotilio, G., Agro, A. F., Cavaliere, R., Rossi-Fanelli, A.: The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells. I. Studies on cellular respiration. *Europ. J. Cancer* 5: 129-136 (1969).
37. Nolte, D.: Strahlenfibrosen. *Verh. DTSCH. GES. INN. Med.* 81: 394-404 (1976).
38. Notter, G., Lindell, D., Vikterloef, K. J.: Strahlenreaktionen in Lungen und Pleura bei Mamma-Ca-Patientinnen. *Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed.* 112: 571-584 (1971).
39. Oliphant, W. D.: High frequency therapy. Part III. Electrode theory and design. *Electronic Engineering* 16: 252-255 (1943).
40. Overgaard, J.: Ultrastructure of a mouse mammary carcinoma exposed to hyperthermia in vivo. *Cancer Res.* 36: 983-995 (1976).
41. Overgaard, J.: Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer* 39: 2637-2646 (1977).

42. Overgaard, J.: Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 6: 1507-1517 (1980).
43. Overgaard, J., Suit, H. D.: Hyperthermia in vivo: Time-temperature relation and split dose effect. *Radiat. Res.* 70: 634 (1977).
44. Overgaard, K.: Experimentelles über kombinierte Wärme-Röntgentherapie bösartiger Tumoren. *Acta Radiol.* 16: 461 (1935).
45. Overgaard, K. und J.: Hyperthermic tumor-cell devitalization in vivo. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 16: 1-16 (1977).
46. Overgaard, K. und J.: Investigations on the possibility of a thermic tumor therapy - I. Shortwave treatment of a transplanted isologous mouse mammary carcinoma. *Europ. J. Cancer* 8: 65-78 (1972).
47. Overgaard, K. und J.: Investigations on the possibility of a thermic tumor therapy - II. Action of combined heat-roentgen treatment on a transplanted mouse mammary carcinoma. *Europ. J. Cancer* 8: 573-575 (1972).
48. Overgaard, K. und J.: Pathology of heat damage. Studies on the histopathology in tumor tissue exposed in vivo to hyperthermia and combined hyperthermia and roentgen irradiation. In: Streffer, C. (Hrsg): *Proceedings of the International Symposium on Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*, Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, S. 115-127 (1978).
49. Robinson, J. E., Wizenberg, M. J.: Thermal sensitivity and the effect of elevated temperatures on the radiation sensitivity of Chinese hamster cells. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 13: 241-248 (1974).
50. Robinson, J. E., Wizenberg, M. J., McCready, W. A.: Radiation and hyperthermal response of normal tissue in situ. *Radiology* 113: 195-198 (1974).

51. Sapareto, S. A., Hopwood, L. E., Dewey, W. C.: Combined effects of x-irradiation and hyperthermia on CHO-cells for various temperatures and orders of application. *Radiat. Res.* 73: 221-233 (1978).
52. Sapareto, S. A., Raaphorst, G. P., Dewey, W. C.: Cell killing and the sequencing of hyperthermia and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol, Biol. Phys.* Vol. 5: 343-347 (1979).
53. Schmidt, K. L.: Physikalische Hyperthermie und experimentelle Arthritis. *Habilitationsschrift, Heidelberg* (1975).
54. Schröder, J., Eckhardt, P.: Kreislaufregulation und Blutgehalt der Lunge bei Überwärmung. *Arch. Phys. Ther.* 4: 86-102 (1952).
55. Schwan, H. P.: Biophysics of diathermy. In: Licht, S. (Hrsg): *Therapeutic Heat and Cold, Second Edition*, Baltimore, Maryland: Waverly Press: 63-125 (1965).
56. Scott, B. C.: Short wave diathermy. In: Licht, S. (Hrsg): *Therapeutic Heat and Cold, Second Edition*, Baltimore, Maryland: Waverly Press: 279-309 (1965).
57. Selawry, C., Goldstein, M. N., McCormick, T.: Hyperthermia in tissue-cultured cells of malignant origin. *Cancer Res.* 17: 785-791 (1957).
58. Sirch, H.: Temperaturerhöhungen im menschlichen Körperphantom während lokaler Hyperthermie mit einem 13,56 MHz Hochfrequenzgenerator. (noch nicht veröffentlicht).
59. Stehlin, J. S., Giovanelli, B. C. et al.: Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. *Surg. Gynec. Obstet.* 140: 339-348 (1975).
60. Stewart, F. A., Denekamp, J.: Sensitization of mouse skin to x-irradiation by moderate heating. *Radiology* 123: 195-200 (1977).
61. Storm, F. K., Harrison, W. H., Elliot, R. S., Morton, D. L.: Normal tissue and solid tumor effects of hyperthermia in animal models and clinical trials. *Cancer Res.* 39: 2245-2251 (1979).

62. Suit, H. D.: Hyperthermic effects on animal tissues. Radiology 123: 483-487 (1977).
63. Suit, H. D., Shwayder, M.: Hyperthermia: Potential as an anti-tumor agent. Cancer 34: 122-129 (1974).
64. Thrall, D. E., Gerweck, L. E., Gillette, E. L., Dewey, W. C.: Response of cells in vitro and tissues in vivo to hyperthermia and x-irradiation. In: Lett, J. T., Adler, H. (Hrsg): Advances in Radiat. Biol. 6, Academic Press, New York, 211-227 (1976).
65. Thrall, D. E., Gillette, E. L., Dewey, W. C.: Effect of heat and ionizing radiation on normal and neoplastic tissue of the C3H-mouse. Radiat. Res. 63: 363-377 (1975).
66. Tonak, J., Mühe, E., Groitl, H., Scheele, J.: Chemo-therapy by regional perfusion. In: Streffer, C. (Hrsg): Proceedings of the 2nd International Symposium on Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation, Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, S. 340-341 (1978).
67. Turano, C., Ferraro, A., Strom, R., Cavaliere, R., Rossi-Fanelli, A.: The biochemical mechanism of selective heat sensitization of cancer cells. III. Studies on Lysosomes. Europ. J. Cancer 6: 67-72 (1970).
68. von Haam, E., Frost, T. T.: Changes in the parenchymateous organs produced by artificially induced fever. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42: 99-103 (1939).
69. von Ardenne, M.: Selective multiphasic cancer therapy: conceptional aspects and experimental basis. Advances in Pharmacology and Chemotherapy 10: 339-380 (1972).
70. Yerushalmi, A.: Cure of a solid tumor by simultaneous administration of microwaves and x-ray irradiation. Radiat. Res. 64: 602-610 (1975).
71. Yutakan, W. A.: Measurement of microwave radiation absorbed by biological systems. 1. Analysis of heating and cooling data. Science 12: 1-8 (1977).

72. Zwicker, H., Felix, R. et al.: Strahlenpneumonitis, -fibrose und Lungenperfusion nach postoperativer Bestrahlung des OP-Gebietes beim Mamma-Ca mit Kobalt-60-Gammastrahlen. Strahlentherapie 144, 573-583 (1973).

G. Danksagung

Die hier vorliegende Promotionsarbeit wäre ohne die Hilfe und Unterstützung durch einige Personen und Institute der Universität Erlangen nicht ausführbar gewesen. Deshalb möchte ich alle namentlich erwähnen, denen ich auf diesem Wege von Herzen für ihre Mitarbeit danken will.

Herrn Prof. Dr. R. Sauer, Direktor der Strahlentherapeutischen Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Herbst, Oberarzt an der Strahlentherapeutischen Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen, danke ich für seinen großen persönlichen Einsatz bei der Durchführung der Experimente, für die Korrektur dieser Arbeit und nicht zuletzt für seine stete Bereitschaft, neu auftretende Probleme mit mir zu diskutieren und zu lösen.

Herrn Prof. Dr. Mahlstedt und dessen Assistenten und Mitarbeitern am Nuklearmedizinischen Institut im Kopfklinikum der Universität Erlangen danke ich hiermit für die Beratung, Planung und Ausführung der Lungen-Perfusionsszintigraphien an ihrem Institut.

Herrn Dr. Prestele, Diplommathematiker am Institut für Med. Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. L. Horbach), danke ich für die freundliche Beratung und Mitarbeit bei der statistischen Auswertung des erhobenen Datenmaterials am Großrechner des Institutes.

Dem Unternehmensbereich Medizin der Firma Siemens, Erlangen, danke ich für die kostenlose Bereitstellung des Computertomographen Somatom 2N und des EVALUSCOPEs, an dem die Auswertung der CT-Schnitte erfolgte.

Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. L. Demling, Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen, der es uns ermöglichte, unsere Versuchstiere während der Therapiephase im Tierstall der Medizinischen Klinik unterzubringen.

Dank sagen möchte ich auch der Firma Pfrimmer, Neunkirchen am Brand, für die Erlaubnis, unsere Tiere für die 12wöchige Ruhephase in ihrem Tierstall unterbringen zu dürfen.

Auch der Universität Erlangen sei gedankt, die uns für die Transporte der Kaninchen zu den jeweiligen Instituten bzw. Tierställen einen Kleinbus mit Fahrer bereitstellte.

Zuletzt möchte ich noch meinem Freund Herrn Karl Freundl, med.-techn. Assistent an der Strahlentherapeutischen Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen, auf das Herzlichste danken, weil er mir fast ein Jahr lang tagtäglich bei den Experimenten und Untersuchungen der Kaninchen mithalf, und dafür viele Stunden Freizeit opferte. Ohne seinen Einsatz wäre der immense Arbeitsaufwand für diese Dissertation nicht zu bewältigen gewesen.

H. Lebenslauf

Helmut Voit

Am 19. Februar 1957 wurde ich in Hof/Saale als einziges Kind des Fabrikwebers Karl Voit und dessen Gattin, der Mäherin Margarete Voit, geb. Tattermusch, beide wohnhaft in Naila, Ortsteil Charlesreuth, Selbitzer Straße 22, geboren. Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit und bin evang.-luth. Bekenntnisses. Im Jahre 1973 verstarb meine Mutter im Alter von 52 Jahren.

Am 28. Mai 1983 heiratete ich die Erzieherin Christa Voit, geb. Burkel, und wohne seitdem in Weißenstadt, Löhestraße 5.

Von 1963-1967 besuchte ich die Volksschule in Charlesreuth. Danach wechselte ich auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Naila über, das ich im Juni 1976 mit dem Abitur abschloß.

Vom 1. Juli 1976 bis zum 29. April 1977 leistete ich in der Frankenwaldkaserne Naila meinen Grundwehrdienst ab. Da ich zum Sommersemester 1977 einen Studienplatz im Fach Medizin zugeteilt erhielt, wurde ich vorzeitig aus der Bundeswehr entlassen.

Im Mai 1977 nahm ich dann das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen auf. Im März 1979 legte ich die Ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab, im März 1980 folgte der I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im August 1982 der II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im Praktischen Jahr absolvierte ich das Wahlfach Pädiatrie in der Universitätskinderklinik Erlangen, die Abschnitte Chirurgie und Innere Medizin im Städtischen Krankenhaus Hof/Saale. Den schriftlichen Teil des III. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 12. Oktober 1983 und die mündliche Prüfung am 22. November 1983. Die Approbation als Arzt wurde mir am 6. Dezember 1983 erteilt.

